

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2005 年 7 月 7 日 (07.07.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/061490 A1(51) 国際特許分類: C07D 413/04,
413/14, 417/04, 417/14, 405/12, 239/54, 487/04, A61K
31/506, 31/519, A61P 31/18阪市福島区鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株式
会社内 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/019048

(74) 代理人: 山内 秀晃, 外(YAMAUCHI, Hideaki et al.);
〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号
塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).

(22) 国際出願日: 2004 年 12 月 21 日 (21.12.2004)

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2003-423947
2003 年 12 月 22 日 (22.12.2003) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 塩野義
製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒
5410045 大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号
Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 三神山 秀勲
(MIKAMIYAMA, Hidenori) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府
大阪市福島区鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株
式会社内 Osaka (JP). 岩田 美那子 (IWATA, Minako)
[JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲 5 丁目
1 2 番 4 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 坪田
善之 (TAODA, Yoshiyuki) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護
が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

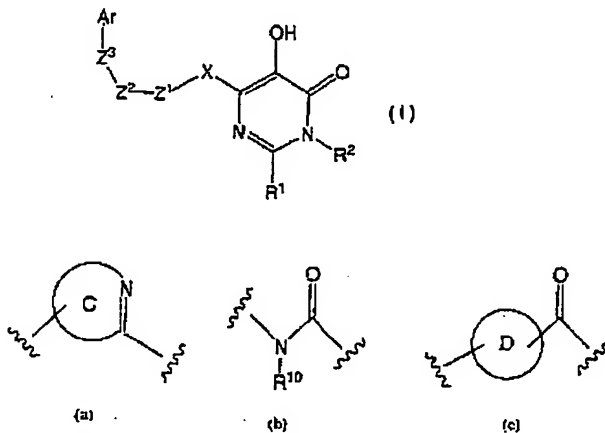
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: HYDROXYPYRIMIDINONE DERIVATIVE HAVING HIV INTEGRASE INHIBITORY ACTIVITY

(54) 発明の名称: HIV インテグラーゼ阻害活性を有するヒドロキシピリミジノン誘導体



(57) Abstract: [PROBLEMS] To provide a novel compound having antiviral activity, especially HIV integrase inhibitory activity; and a medicine containing the compound, especially an anti-HIV drug. [MEANS FOR SOLVING PROBLEMS] The compound is a compound represented by the formula (I) [wherein X represents any of the following groups (a) (b) (c) (wherein ring C represents a nitrogenous aromatic heterocycle in which at least one of the atoms adjacent to the atom bonded to the pyrimidine ring is an unsubstituted nitrogen atom; R¹⁰ represents hydrogen, etc.; and ring D represents aryl, etc.); Z¹ and Z³ each represents a single bond, etc.; Z² represents a single bond, etc.; Ar represents optionally substituted aryl, etc.; and R¹ represents lower alkyl, etc. and R² represents hydrogen, etc., provided that R¹ and R² may form an optionally substituted heterocycle in cooperation with the

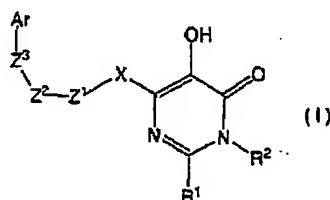
adjacent atoms], a pharmaceutically acceptable salt of the compound, or a solvate of either.

[続葉有]

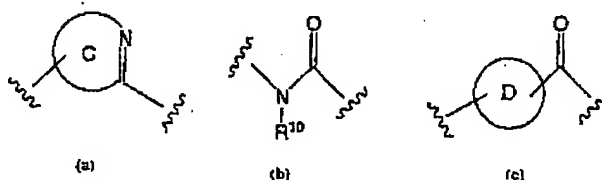
(57) 要約:

【課題】抗ウイルス作用、特にHIVインテグラーゼ阻害活性を有する新規化合物及びそれを含有する医薬、特に抗HIV薬を提供する。

【解決】式：



(式中、Xは、以下のいずれかの基を示し、



(式中、C環は、ピリミジン環と結合する原子に隣接する原子のうち、少なくとも1つの原子が非置換の窒素原子である含窒素芳香族複素環；
R¹⁰は水素等；D環はアリール等を示す)

Z¹、Z³は、単結合等、

Z²は、単結合等、

Arは、置換されてもよいアリール基等、

R¹は、低級アルキル基等、

R²は、水素原子等、

または、R¹及びR²は、隣接する原子と一緒に置換されてもよい複素環を形成してもよい。))

で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

明 細 書

HIVインテグラーゼ阻害活性を有するヒドロキシピリミジノン誘導体

技術分野

- [0001] 本発明は、抗ウイルス作用を有する新規化合物、更に詳しくは、HIVインテグラーゼ阻害活性を有するヒドロキシピリミジノン誘導体及びそれを含有する医薬、特に抗HIV薬に関する。

背景技術

- [0002] ウイルスのなかでも、レトロウイルスの一種であるヒト免疫不全ウイルス(Human Immunodeficiency Virus、以下HIVと略す)は、後天性免疫不全症候群(Acquired immunodeficiency syndrome、以下エイズ(AIDS)と略す)の原因となることが知られている。そのエイズの治療薬としては、これまでのところ逆転写酵素阻害剤(AZT、3TC等)とプロテアーゼ阻害剤(インディナビル等)が主流であるが、腎臓障害等の副作用や耐性ウイルスの出現等の問題が判明しており、それらとは異なる作用メカニズムを有する抗HIV薬の開発が期待されている。

また、エイズの治療においては、耐性ウイルスが容易に出現するという理由から、現在、多剤併用療法が効果的であると報告されている。抗HIV薬としては、逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤の2種が臨床で使用されているが、同じ作用メカニズムを有する薬剤はしばしば交叉耐性を示し、又は付加的な効果を示すに過ぎず、異なった作用メカニズムの抗HIV薬の開発が要望されている。

インテグラーゼ阻害剤としては、例えば、複素環基で置換されたヒドロキシピリミジノン誘導体が公知である(参照:特許文献1)。またカルバモイル基で置換されたヒドロキシピリミジノン誘導体が公知である(参照:特許文献2、3)。

さらに特許文献2、3に記載のヒドロキシピリミジノン誘導体の縮合型化合物が公知である(参照:特許文献4〜6)。

特許文献1:WO2003/16275

特許文献2:WO2003/35076

特許文献3:WO2003/35077

特許文献4: WO2004/58756

特許文献5: WO2004/58757

特許文献6: WO2004/62613

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0003] 上記の状況下、新規なインテグラーゼ阻害剤の開発が要望されていた。

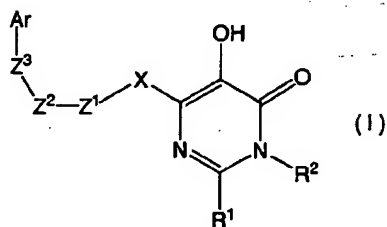
課題を解決するための手段

[0004] 本発明者らは鋭意、研究した結果、新規なヒドロキシピリミジノン誘導体が強いHIVインテグラーゼ阻害作用を有することを見出した。さらに、本発明化合物及びそれらを含む医薬が、抗ウイルス薬(例: 抗レトロウイルス薬、抗HIV薬、抗HTLV-1 (Human T cell leukemia virus type 1: ヒトT細胞白血病ウイルス1型)薬、抗FIV (Feline immunodeficiency virus: ネコエイズウイルス)薬、抗SIV (Simian immunodeficiency virus: サルエイズウイルス)薬)、特に抗HIV薬、抗AIDS薬、またはその関連疾患の治療薬等として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は以下の発明に関する。

(1)式:

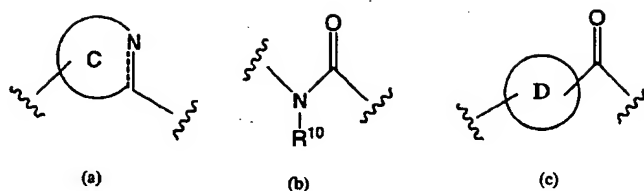
[化1]



(式中:

Xは、以下のいずれかの基を示し、

[化2]



(式中、C環は、ピリミジン環と結合する原子に隣接する原子のうち、少なくとも1つの原子が非置換の窒素原子である含窒素芳香族複素環; R^{10} は水素または低級アルキル; D環はアリールまたはヘテロアリールを示す)

Z^1 および Z^3 はそれぞれ独立して、単結合、O、S、 $S(=O)$ または SO_2 ;

Z^2 は、単結合、低級アルキレン、または低級アルケニレン;

Arは、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール;

R^1 は、低級アルキル、置換された低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラールキル、置換されていてもよい複素環式基、または置換されていてもよい複素環低級アルキル;

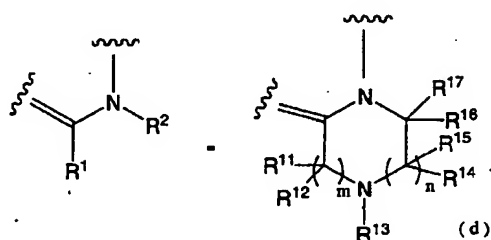
R^2 は、水素原子または置換されていてもよい低級アルキル;

または、 R^1 および R^2 は、隣接する原子と一緒にあって、置換されていてもよい複素環を形成してもよい。

但し、

- 1))Xが(a)で示される基の場合、 R^1 は低級アルキルではなく、
- 2))Xが(b)で示される基の場合は、 R^1 および R^2 は、隣接する原子と一緒にあって、以下の(d)で示される複素環を形成するものとする。

[化3]



(式中、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、および R^{17} はそれぞれ独立して、水素、置換されて

いてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいヒドロキシ、置換されていてもよいチオール、置換されていてもよいスルホニル、置換されていてもよいアミノスルホニル、または置換されていてもよいカルバモイル、
 または R^{11} と R^{12} 、 R^{14} と R^{15} 、および R^{16} と R^{17} は、それぞれ一緒になって“=O”を形成してもよい。

R^{13} は、水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換されていてもよい低級アルキルスルホニル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいアリールカルボニル、置換されていてもよいアラキル、置換されていてもよいヘテロアラキル、または置換されていてもよいヘテロアリールカルボニル；

m は0、1、2または3； n は0、1、2または3；但し $1 \leq m+n \leq 3$))

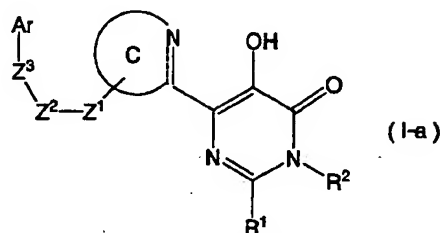
で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(2) Z^1 が単結合またはO； Z^2 が単結合または低級アルキレン； Z^3 が単結合；かつArが置換されていてもよいフェニルである、上記1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(3) $-Z^1-Z^2-Z^3-Ar$ が4-フルオロベンジルである、上記2記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(4) 式：

[化4]

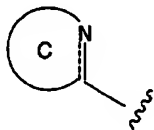


(式中、各記号は、上記1の場合と同意義)

で示される上記1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

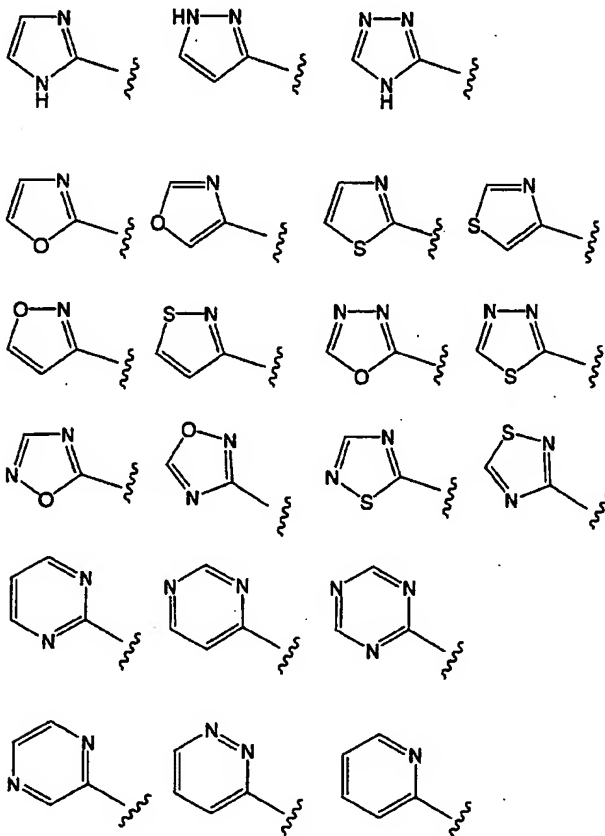
(5)式:

[化5]



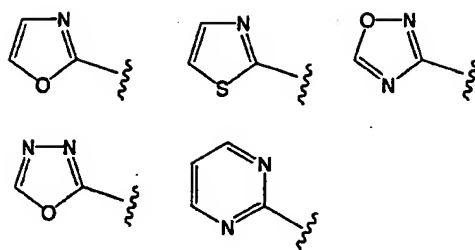
で示されるC環式基が以下に示すいずれかの基である、上記4記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[化6]



(6)C環式基が、以下に示すいずれかの基である、上記5記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

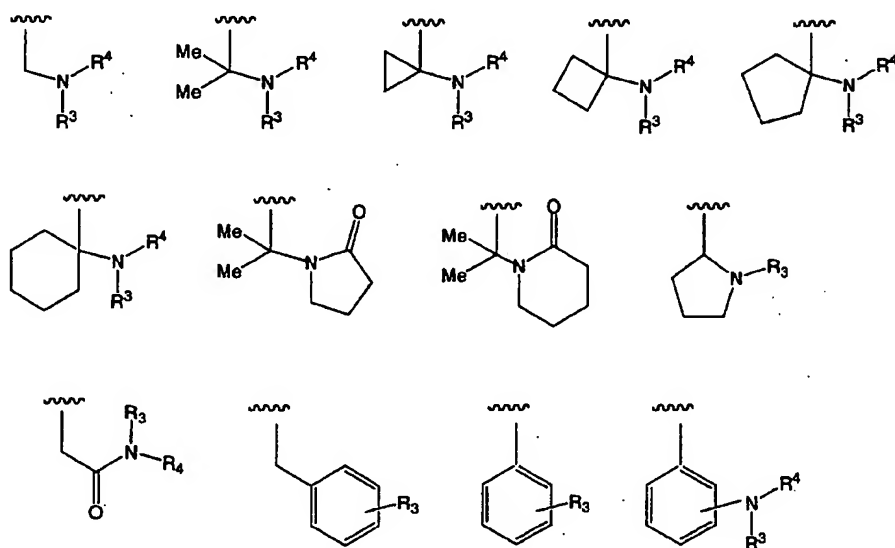
[化7]



(7) R^1 が置換された低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよい複素環低級アルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよい複素環式基であり、各置換基が $-NR^3R^4$ 、 $-C(=O)R^3$ 、 $-C(=O)NR^3R^4$ (式中、 R^3 および R^4 はそれぞれ独立して、水素原子、ヒドロキシ、アルコキシ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい複素環式基、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換されていてもよいアリールカルボニル、置換されていてもよいヘテロアリールカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいカルバモイルカルボニル、低級アルコキシカルボニルカルボニル、カルボキシカルボニル、低級アルコキシカルボニル、置換されていてもよい複素環カルボニル、低級アルキルスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、または置換されていてもよい低級アルキルスルホニル)、オキソ、およびハロゲンからなる群から選択される基である上記1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(8) R^1 が以下に示すいずれかの基である、上記1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[化8]



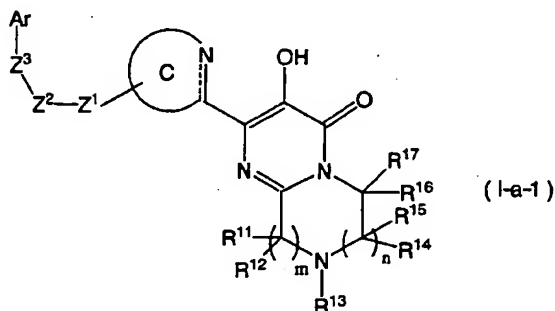
(式中、 R^3 および R^4 は前記と同意義)

(9) Z^1 が単結合またはO; Z^2 が単結合または低級アルキレン; Z^3 が単結合; Arが置換されていてもよいフェニル; Xが(a)で示される基; C環式基が上記5または6記載の基; かつ R^1 が上記7または8記載の基である、上記1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(10) Xが(a)で示される基; R¹およびR²は、隣接する原子と一緒になって置換されていてもよい複素環を形成する、上記4記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(11)式:

[化9]



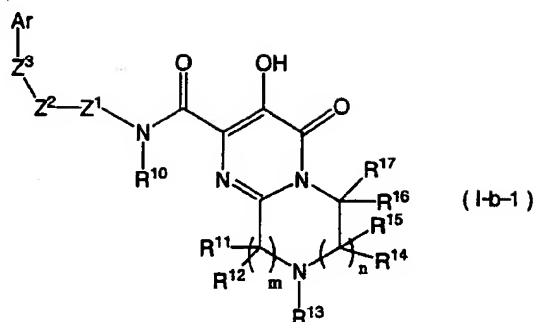
(式中、各記号は、上記1の場合と同意義)

で示される上記4記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和

物。

(12)式:

[1710]



(式中、各記号は、上記1の場合と同意義)

で示される上記1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(13) Z^1 が単結合またはO; Z^2 が単結合または低級アルキレン; Z^3 が単結合;かつArが置換されていてもよいフェニルである、上記11または12記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

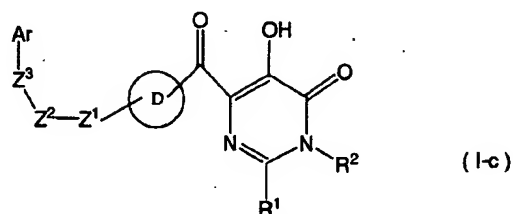
(14)mが1、nが0または1である、上記11または12記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(15) R¹¹およびR¹²がそれぞれ独立して水素または低級アルキル; R¹⁴およびR¹⁵が共に水素または一緒になって“=O”; R¹⁶およびR¹⁷がそれぞれ独立して水素または低級アルキルである、上記11または12記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(16)mが1、nが0または1;R¹¹およびR¹²がそれぞれ独立して水素または低級アルキル;;R¹⁴およびR¹⁵が共に水素または一緒になって“=O”:R¹⁶およびR¹⁷がそれぞれ独立して水素または低級アルキルである、上記11または12記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(17)式:

[化11]

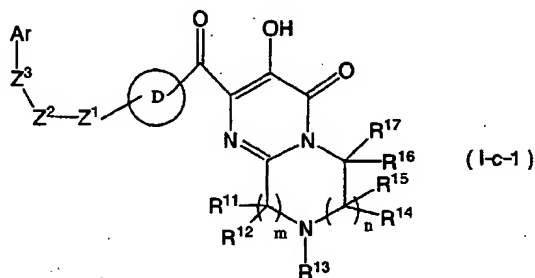


(式中、各記号は、上記1の場合と同意義)

で示される上記1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(18)式:

[化12]



(式中、各記号は、上記1の場合と同意義)

で示される上記1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(19) D環がフランである、上記17または18記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(20) 上記1～19のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する、医薬組成物。

(21) 抗ウイルス剤である、上記20記載の医薬組成物。

(22) HIVインテグラーゼ剤である上記20記載の医薬組成物

発明の効果

[0005] 本発明化合物は、インテグラーゼ阻害活性を有し、および／またはウイルス、特にHIV細胞増殖阻害活性を有する。よって、インテグラーゼが関与する各種疾患やウイルス感染症(例:エイズ)等の予防または治療に有用である。

[0006] 本明細書中で用いる用語を以下に説明する。各用語は単独で又は他の用語と一緒にになって以下の意味を有する。

「低級アルキレン」は、炭素数1〜6個の直鎖状又は分枝状の低級アルキレンを意味し、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン、エチルエチレン、ペンタメチレン又はヘキサメチレン等が挙げられる。好ましくは、炭素数1〜4個の直鎖状の低級アルキレンであり、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン又はテトラメチレンが挙げられる。より好ましくはメチレンまたはエチレンである。

「低級アルケニレン」は、上記「低級アルキレン」に1個又はそれ以上の二重結合を有する炭素数2〜6個の直鎖状又は分枝状の低級アルケニレン基を意味し、例えば、ビニレン、プロペニレン又はブテニレンが挙げられる。好ましくは、炭素数2〜3個の直鎖状の低級アルケニレンであり、例えば、ビニレン又はプロペニレンが挙げられる。

「アルキル」は、炭素数1〜10個の直鎖状又は分枝状のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシル等が挙げられる。好ましくは、低級アルキル(炭素数1〜6個)、より好ましくは炭素数1〜4個の低級アルキルであり、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシルが挙げられる。

「アルケニル」は、上記「アルキル」に1個又はそれ以上の二重結合を有する炭素数2〜8個の直鎖状又は分枝状のアルケニルを意味し、例えば、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1,3-ブタジエニル、3-メチル-2-ブテニル等が挙げられる。

「シクロアルキル」は、炭素数3〜10個の環状飽和炭化水素基を意味し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。好ましくは、炭素数3〜6個のシクロアルキルである。

「シクロアルキル低級アルキル」は、前記「シクロアルキル」で置換された前記「低級アルキル」を意味し、例えば、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペン

チルメチル等が例示される。

「シクロアルケニル」は、炭素数3〜10個の環状の非芳香族炭化水素基を意味し、例えば、シクロプロペニル(例えば、1-シクロプロペニル)、シクロブテニル(例えば、1-シクロブテニル)、シクロペンテニル(例えば、1-シクロペンテン-1-イル、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル)、シクロヘキセニル(例えば、1-シクロヘキセン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル)、シクロヘプテニル(例えば、1-シクロヘプテニル)、シクロオクテニル(例えば、1-シクロオクテニル)等が挙げられる。

「アリール」は、単環芳香族炭化水素基(フェニル)及び多環芳香族炭化水素基(例えば、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリル、9-フェナントリル等)を意味する。好ましくは、フェニル又はナフチル(1-ナフチル、2-ナフチル)が挙げられる。

「アリールカルボニル」は、前記「アリール」が結合したカルボニルを意味し、例えば、フェニルカルボニル、1-ナフチルカルボニル等が例示される。

「アリールオキシ」は、前記「アリール」が結合したオキシを意味し、例えば、フェニルオキシ、1-ナフチルオキシ等が例示される。

「アリールスルホニル」は、前記「アリール」が結合したスルホニルを意味し、例えば、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル等が例示される。

「アラルキル」は、1〜3個の上記「アリール」が置換した上記「アルキル」を意味し、例えば、ベンジル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、フェネチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル等)等が挙げられる。好ましくは、ベンジルである。

「アラルキルオキシ」は、前記「アラルキル」が結合したオキシを意味し、例えばベンジルオキシ、ジフェニルメチルオキシ等が例示される。

「複素環式基」は、「ヘテロサイクル」または「ヘテロアリール」を意味する。

「ヘテロサイクル」は、窒素原子、酸素原子、及び／又は硫黄原子を少なくとも1個以上環内に有する、置換可能な任意の位置に結合手を有する非芳香族複素環式基(好ましくは5〜7員環)を意味し、例えば、1-ピロリニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、1-イミダゾリニル、2-イミダゾリニル、

4-イミダゾリニル、1-イミダゾリジニル、2-イミダゾリジニル、4-イミダゾリジニル、1-ピラゾリニル、3-ピラゾリニル、4-ピラゾリニル、1-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、2-モルホリニル、3-モルホリニル、モルホリノ、テトラヒドロピラニル等が挙げられる。なお、「非芳香族複素環式基」は、非芳香族であれば、飽和であつてもよく、不飽和であつてもよい。

「ヘテロアリアル」は、単環芳香族複素環式基及び縮合芳香族複素環式基を意味する。

単環芳香族複素環式基は、酸素原子、硫黄原子、および／又は窒素原子を環内に1-4個含んでいてもよい5-8員の芳香環から誘導される、置換可能な任意の位置に結合手を有していてもよい基を意味する。

縮合芳香族複素環式基は、酸素原子、硫黄原子、および／又は窒素原子を環内に1-4個含んでいてもよい5-8員の芳香環が、1-4個の5-8員の芳香族炭素環もしくは他の5-8員の芳香族複素環と縮合している、置換可能な任意の位置に結合手を有していてもよい基を意味する。

「ヘテロアリアル」としては、例えば、フリル(例えば、2-フリル、3-フリル)、チエニル(例えば、2-チエニル、3-チエニル)、ピロリル(例えば、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル)、イミダゾリル(例えば、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル)、ピラゾリル(例えば、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル)、トリアゾリル(例えば、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)、テトラゾリル(例えば、1-テトラゾリル、2-テトラゾリル、5-テトラゾリル)、オキサゾリル(例えば、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル)、イソキサゾリル(例えば、3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル)、チアゾリル(例えば、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル)、チアジアゾリル、イソチアゾリル(例えば、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル)、ピリジル(例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)、ピリダジニル(例えば、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル)、ピリミジニル(例えば、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル)、フラザニル(例えば、3-フラザニル)、ピラジニル(例えば、2-ピラジニル)、オキサジアゾリル(例えば、1, 3

, 4-オキサジアゾール-2-イル)、ベンゾフリル(例えば、2-ベンゾ[b]フリル、3-ベンゾ[b]フリル、4-ベンゾ[b]フリル、5-ベンゾ[b]フリル、6-ベンゾ[b]フリル、7-ベンゾ[b]フリル)、ベンゾチエニル(例えば、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、4-ベンゾ[b]チエニル、5-ベンゾ[b]チエニル、6-ベンゾ[b]チエニル、7-ベンゾ[b]チエニル)、ベンズイミダゾリル(例えば、1-ベンゾイミダゾリル、2-ベンゾイミダゾリル、4-ベンゾイミダゾリル、5-ベンゾイミダゾリル)、ジベンゾフリル、ベンゾオキサゾリル、キノキサリル(例えば、2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、6-キノキサリニル)、シンノリニル(例えば、3-シンノリニル、4-シンノリニル、5-シンノリニル、6-シンノリニル、7-シンノリニル、8-シンノリニル)、キナゾリル(例えば、2-キナゾリニル、4-キナゾリニル、5-キナゾリニル、6-キナゾリニル、7-キナゾリニル、8-キナゾリニル)、キノリル(例えば、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル、8-キノリル)、フタラジニル(例えば、1-フタラジニル、5-フタラジニル、6-フタラジニル)、イソキノリル(例えば、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、6-イソキノリル、7-イソキノリル、8-イソキノリル)、プリル、プテリジニル(例えば、2-プテリジニル、4-プテリジニル、6-プテリジニル、7-プテリジニル)、カルバゾリル、フェナントリジニル、アクリジニル(例えば、1-アクリジニル、2-アクリジニル、3-アクリジニル、4-アクリジニル、9-アクリジニル)、インドリル(例えば、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、4-インドリル、5-インドリル、6-インドリル、7-インドリル)、イソインドリル、ファナジニル(例えば、1-フェナジニル、2-フェナジニル)又はフェノチアジニル(例えば、1-フェノチアジニル、2-フェノチアジニル、3-フェノチアジニル、4-フェノチアジニル)等が挙げられる。

「ヘテロアリールカルボニル」とは、前記「ヘテロアリール」が結合したカルボニルを意味する。

「ヘテロアリールスルホニル」とは、前記「ヘテロアリール」が結合したスルホニルを意味する。

「複素環」とは、上記複素環式基を構成する複素環を意味する。

「複素環カルボニル」とは、上記複素環が結合したカルボニルを意味する。

「アルコキシ」のアルキル部分は、上記「アルキル」と同意義であり、「アルコキシ」としては、例えば、メキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブト

キシ、tert-ブトキシなどが挙げられる。

「アルコキシカルボニル」は、上記「アルコキシ」が置換したカルボニルを意味し、例えば、メキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等が挙げられる。好ましくは、C1-C6の低級アルコキシである。

「低級アルコキシカルボニル」は、上記「低級アルコキシ」が結合したカルボニルを意味する。

「アルコキシアルキル」は、上記「アルコキシ」が置換した上記「アルキル」を意味し、例えば、メキシメチル、エトキシメチル、n-プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、n-ブトキシメチル、イソブトキシメチル、tert-ブトキシメチル、メキシエチル、エトキシエチル、n-プロポキシエチル、イソプロポキシエチル、n-ブトキシエチル、イソブトキシエチル、tert-ブトキシエチルなどが挙げられる。

「低級アルキルスルホニル」は、上記「低級アルキル」が置換したスルホニルを意味し、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、n-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニル、n-ペンチルスルホニル、イソペンチルスルホニル、ネオペンチルスルホニル、tert-ペンチルスルホニル、n-ヘキシルスルホニル、イソヘキシルスルホニル、n-ヘプチルスルホニル、n-オクチルスルホニル、n-ノニルスルホニル、n-デシルスルホニルなどが挙げられる。好ましくはメチルスルホニルである。

「置換されていてもよいアミノ」、「置換されていてもよいカルバモイル」、「置換されていてもよいカルバモイルカルボニル」の置換基としては、置換されていてもよいアルキル(例えば、メチル、エチル、イソプロピル、ベンジル、カルバモイルアルキル(例:カルバモイルメチル)、モノまたはジアルキルカルバモイルアルキル(例:ジメチルカルバモイルエチル)、ヒドロキシアリル、ヘテロサイクルアルキル(例:モルホリノエチル、テトラヒドロピラニルエチル)、アルコキシカルボニルアルキル(例:エトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル)、モノまたはジアルキルアミノアルキル(例:ジメチルアミノエチル)等)、アルコキシアルキル(例えば、メキシエチル、エトキシメチル、エトキシエチル、イソプロポキシエチル等)、アシル(例えば、ホルミル、置換されて

いてもよいアルキルカルボニル(例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、オクタノイル、メトキシエチルカルボニル、2,2,2-トリフルオロエチルカルボニル、エトキシカルボニルメチルカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル(例:メトキシエチルカルボニル)、アルキルカルバモイルアルキルカルボニル(例:メチルカルバモイルエチルカルボニル)、アルコキシカルボニルアセチル等)、置換されていてもよいアリールカルボニル(例えば、ベンゾイル、トルオイル等)、置換されていてもよいアラルキル(例えば、ベンジル、4-フルオロベンジル等)、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルキルスルホニル(例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル、イソプロピルスルホニル、2,2,2-トリフルオロエタンスルホニル、ベンジルスルホニル、メトキシエチルスルホニル等)、アルキルまたはハロゲンで置換されていてもよいアリールスルホニル(例えば、ベンゼンスルホニル、トルエンスルホニル、4-フルオロベンゼンスルホニル)、シクロアルキル(例えば、シクロプロピル等)、アルキルで置換されていてもよいアリール(例えば、フェニル、トリチル等)、アルキルアミノスルホニル(例えば、メチルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル等)、アルキルアミノカルボニル(例えば、ジメチルアミノカルボニル等)、アルコキシカルボニル(例えば、エトキシカルボニル等)、シクロアルキルカルボニル(例えば、シクロプロピルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル等)、置換されていてもよいスルファモイル(例えば、スルファモイル、メチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル等)、アルキルカルボニルアミノ(例:メチルカルボニルアミノ)、ヘテロサイクル(例:モルホリノ、テトラヒドロピラニル)、置換されていてもよいアミノ(例:モノまたはジアルキルアミノ(例:ジメチルアミノ)、ホルミルアミノ)等が挙げられる。好ましくはメチルである。上記置換基は、モノまたはジ置換のいずれでもよい。

「置換されていてもよいアミノ」、「置換されていてもよいカルバモイル」、「置換されていてもよいカルバモイルカルボニル」のアミノ基は、アミノ基の2つの置換基が隣接する窒素原子と共に硫黄原子および／または酸素原子を環内に含有していてもよい含窒素ヘテロサイクル(好ましくは5-7員環であり、また好ましくは飽和である)を形成してもよく、該環はオキソまたはヒドロキシで置換されていてもよい。環を形成する硫黄原子はオキソで置換されていてもよい。例えば、ピペラジニル、ピペリジノ、モルホリノ

、ピロリジノ、チアジナナン-2-イル、2-オキシピペリジノ、2-オキシピロリジノ、1,1-ジオキシド-1,2-チアジナナン-2-イル、4-ヒドロキシモルホリノ等の5員または6員の環等が好ましい。

「アルキルチオ」は、上記「アルキル」が硫黄原子に置換した基を意味し、例えば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、n-ペンチルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、tert-ペンチルチオ、n-ヘキシルチオ、イソヘキシルチオ、n-ヘプチルチオ、n-オクチルチオ、n-ノニルチオ、n-デシルチオ等が挙げられる。好ましくは、炭素数1〜6個のアルキルが硫黄原子に置換した基である。

「ハロアルキル」は、1個以上のハロゲンで置換された上記「アルキル」を意味する。特に、炭素数1〜3個のハロゲン化アルキルが好ましく、例えば、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、1,1-ジクロロエチル、2,2,2-トリクロロエチルなどが挙げられる。

「ハロアルコキシ」は、上記「ハロアルキル」が酸素原子に置換した基を意味し、例えば、トリフルオロメトキシ、クロロメトキシ、ジクロロメトキシ、1,1-ジクロロエトキシ、2,2,2-トリクロロエトキシなどが挙げられる。

「アシル」は、上記「アルキル」が置換したカルボニルおよび上記「アリアル」が置換したカルボニルを意味し、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、オクタノイル、ラウロイル、ベンゾイル等が挙げられる。

「アルキルカルボニル」は、上記「アルキル」が置換したカルボニルを意味し、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、オクタノイル、ラウロイル等が挙げられる。

「アルキルカルボニルオキシ」は、上記「アルキルカルボニル」が酸素原子に置換した基を意味し、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、バレリルオキシ、イソバレリルオキシ、ピバロイルオキシ、ヘキサノイルオキシ、オクタノイルオキシ、ラウロイルオキシ等が挙げられる。

「複素環低級アルキル」は、上記「複素環式基」が置換した「低級アルキル」を意味

し、好ましくはヘテロサイクル低級アルキルである。ヘテロサイクル低級アルキルは、より好ましくは、5〜7員のN原子含有環で置換されたイソプロピルである。

「ヘテロアルキル」は、1〜3個の上記「ヘテロアリール」が置換した上記「アルキル」を意味し、特にアルキル部分の炭素数が1〜4のヘテロアルキルが好ましい。特に、アルキル部分の炭素数が1又は2のヘテロアルキルが好ましく、例えば、フリルメチル、チエニルメチル、ピロリルメチル、イミダゾリルメチル、ピラゾリルメチル、トリアゾリルメチル、テトラゾリルメチル、オキサゾリルメチル、イソキサゾリルメチル、チアゾリルメチル、チアジアゾリルメチル、イソチアゾリルメチル、ピリジルメチル、ピリダジニルメチル、ピリミジニルメチル、フラザニルメチル、ピラジニルメチル、オキサジアゾリルメチル、ベンゾフリルメチル、ベンゾチエニルメチル、ベンズイミダゾリルメチル、ジベンゾフリルメチル、ベンゾオキサゾリルメチル、キノキサリルメチル、シンノリニルメチル、キナゾリルメチル、キノリルメチル、フタラジニルメチル、イソキノリルメチル、プリルメチル、プテリジニルメチル、カルバゾリルメチル、フェナントリジニルメチル、アクリジニルメチル、インドリルメチル、イソインドリルメチル、ファナジニルメチル、フェノチアジニルメチル、フリルエチル、チエニルエチル、ピロリルエチル、イミダゾリルエチル、ピラゾリルエチル、トリアゾリルエチル、テトラゾリルエチル、オキサゾリルエチル、イソキサゾリルエチル、チアゾリルエチル、チアジアゾリルエチル、イソチアゾリルエチル、ピリジルエチル、ピリダジニルエチル、ピリミジニルエチル、フラザニルエチル、ピラジニルエチル、オキサジアゾリルエチル、ベンゾフリルエチル、ベンゾチエニルエチル、ベンズイミダゾリルエチル、ジベンゾフリルエチル、ベンゾオキサゾリルエチル、キノキサリルエチル、シンノリニルエチル、キナゾリルエチル、キノリルエチル、フタラジニルエチル、イソキノリルエチル、プリルエチル、プテリジニルエチル、カルバゾリルエチル、フェナントリジニルエチル、アクリジニルエチル、インドリルエチル、イソインドリルエチル、ファナジニルエチル又はフェノチアジニルエチル等が挙げられる。

「置換された低級アルキル」、「置換されていてもよい低級アルキル」、「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル」、「置換されていてもよい低級アルキルカルボニル」、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいアルキル」、「置換されていてもよいアリールカルボニル」、「置換されていてもよいアラルキル」、「置換されていてもよいアリールカルボニル」、「置換されていてもよいアラルキルカルボニル」等が挙げられる。

換されていてもよい複素環式基」、「置換されていてもよい複素環」、「置換されていてもよい複素環低級アルキル」、「置換されていてもよい複素環カルボニル」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよいヘテロサイクル」、「置換されていてもよいヘテロアラルキル」、「置換されていてもよいアリールオキシ」、「置換されていてもよいヘテロアリールオキシ」、「置換されていてもよいアリールチオ」、「置換されていてもよいヘテロアリールチオ」、「置換されていてもよいアラルキルオキシ」、「置換されていてもよいアリールスルホニル」、「置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル」、「置換されていてもよいヒドロキシ」、「置換されていてもよいチオール」、「置換されていてもよいスルホニル」、「置換されていてもよい低級アルキルスルホニル」、「置換されていてもよいヘテロアリールカルボニル」、「置換されていてもよいフェニル」等が置換基を有する場合、それらは、例えば、それぞれ同一又は異なる1〜4個の、置換基群Bから選択される基で任意の位置が置換されていてもよい。

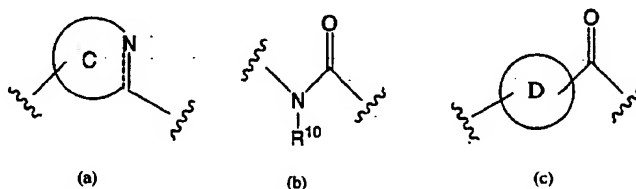
置換基群Bの例としては、例えば、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン(F、Cl、Br、I)、ハロアルキル(例えば、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 CH_2CCl_3 等)、アルキル(例えば、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル等)、アルケニル(例えば、ビニル)、アルキニル(例えば、エチニル)、シクロアルキル(例えば、シクロプロピル)、シクロアルケニル(例えば、シクロプロペニル)、アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等)、アルケニルオキシ(例えば、ビニルオキシ、アリルオキシ等)、アルコキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、ニトロ、ニトロソ、置換されていてもよいアミノ(例えば、アルキルアミノ(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等)、アシルアミノ(例えば、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等)、アラルキルアミノ(例えば、ベンジルアミノ、トリチルアミノ)、ヒドロキシアミノ等)、アジド、アリール(例えば、フェニル等)、アラルキル(例えば、ベンジル等)、シアノ、イソシアノ、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、メルカプト、アルキルチオ(例えば、メチルチオ等)、アルキルスルホニル(例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル)、置換されていてもよいカルバモイル(例えば、アルキルカルバモイル(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル等)等)、スルファモイル、アシル(例えば、ホルミル、アセチル等)、ホルミルオキシ、ハロホ

ルミル、オキザロ、チオホルミル、チオカルボキシ、ジチオカルボキシ、チオカルバモイル、スルフィノ、スルフォ、スルホアミノ、ヒドラジノ、アジド、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、フタルイミド、オキソ、および複素環等があげられる。

(より好ましい態様)

化合物(I)において、Xは前記(a)、(b)または(c)の基を示す。好ましくは(a)または(b)の基である。

[化13]



(a)の基において、C環は、ピリミジン環と結合する原子に隣接する原子のうち、少なくとも1つの原子が非置換の窒素原子である含窒素芳香族複素環を意味する。破線は結合の存在または不存在を示す。曲線部分は、C環を構成する原子及び結合を意味し、C環が芳香性を表わすように選択すればよい。C環は好ましくは、ピリミジン環と結合する原子が炭素原子であり、該炭素原子は、隣接する一方の原子と二重結合で結ばれ、隣接する他方の原子と単結合で結ばれている。C環は好ましくは、5〜8員環であり、より好ましくは5または6員環であるが、他の環(例:炭素環、複素環)との縮合環であってもよい。C環は、1個のN原子以外にさらに、O、SおよびN原子からなる群から選択される1〜4個、好ましくは1〜3個の同一または異なるヘテロ原子を含有し得る。C環は好ましくは、N原子を1または2個含有するか、またはN原子を1または2個含有し、かつOまたはS原子を1個含有する。

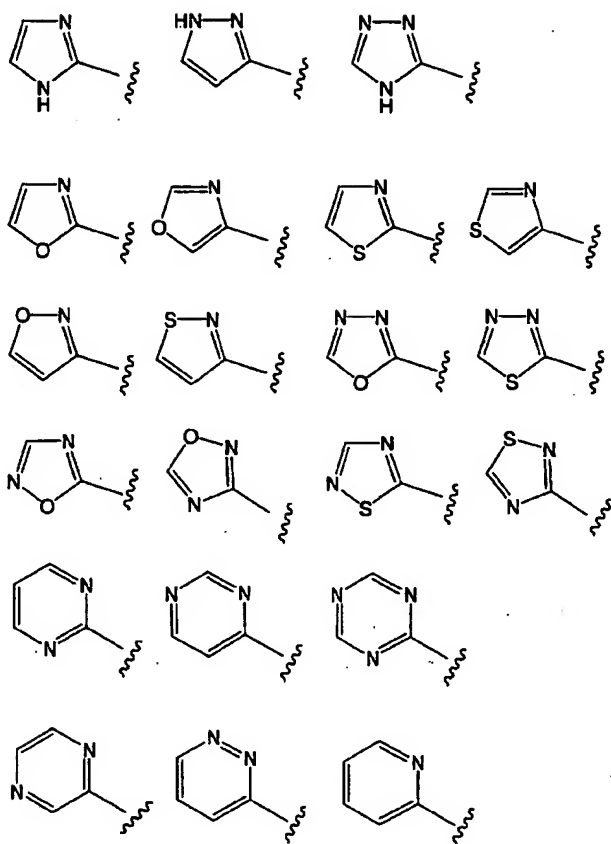
C環が単環である例としては、ピロール-2-イル、イミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イル、ピラゾール-3-イル、トリアゾール-3-イル、テトラゾール-5-イル、オキサゾール-2-イル、オキサゾール-4-イル、イソキサゾール-3-イル、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、1,3,4-チアジアゾール-2-イル、1,2,4-チアジアゾール-5-イル、1,2,4-チアジアゾール-3-イル、1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、インチアゾール-3-イル、ピリジン

-2-イル、ピリダジン-3-イル、ピラジン-2-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、フラザン-3-イル等が挙げられる。より好ましくは、イミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イル、ピラゾール-3-イル、トリアゾール-3-イル、テトラゾール-5-イル、オキサゾール-2-イル、オキサゾール-4-イル、イソキサゾール-3-イル、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、1,3,4-チアジアゾール-2-イル、1,2,4-チアジアゾール-5-イル、1,2,4-チアジアゾール-3-イル、1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、イソチアゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリダジン-3-イル、ピラジン-2-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、フラザン-3-イル等が挙げられる。

C環が縮合環である例としては、上記の単環に1〜4個の5〜8員の芳香族炭素環(5〜8員の芳香族炭素環)及び／又は他の5〜8員の芳香族複素環(O原子、S原子、および／又はN原子を環内に1〜4個含んでもよい5〜8員の芳香族複素環)が縮合したヘテロアリアルを意味する。縮合する芳香環としては、5員又は6員の環が好ましい。例えば、ベンズイミダゾール-2-イル、ベンゾオキサゾール-2-イル、キノキサリン-2-イル、シンノリン-3-イル、キナゾリン-2-イル、キナゾリン-4-イル、キノリン-2-イル、フタラジン-1-イル、イソキノリン-1-イル、イソキノリン-3-イル、プリン-2-イル、プリン-6-イル、プリン-8-イル、プテリジン-2-イル、プテリジン-4-イル、プテリジン-6-イル、プテリジン-7-イル、カルバゾール-1-イル、フェナントリジン-6-イル、インドール-2-イル、イソインドール-1-イル等が挙げられる。

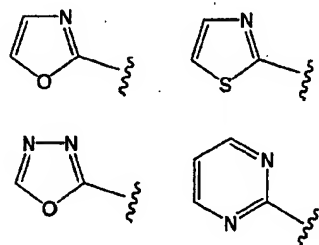
C環は好ましくは以下に示す環である。

[化14]



C環はより好ましくは以下に示す環である。

[化15]



特に好ましくは、オキサゾールまたはチアゾールである。

Xが(b)の基において、 R^{10} は好ましくは水素またはC1〜C4アルキル(例:メチル)、特に水素である。

Xが(c)の基において、D環は好ましくはヘテロアリールであり、より好ましくは5〜6員の、O、Sおよび／またはN原子を1〜2個、好ましくは1個含有する環であり、特に好ましくはフランである。

Z^1 および Z^3 はそれぞれ独立して、単結合、O、S、S(=O)または SO_2 である。 Z^1 は好ましくは単結合またはOである。 Z^3 は好ましくは単結合である。

Z^2 は、単結合、低級アルキレン、または低級アルケニレンであるが、好ましくは単結合、メチレンまたはエチレンである。

Arは、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールであるが、好ましくは置換されていてもよいアリール、より好ましくはハロゲンで置換されていてもよいアリールである。

$-Z^1-Z^2-Z^3-Ar$ は、好ましくは、 Z^1 が単結合またはO； Z^2 が単結合、メチレンまたはエチレン； Z^3 が単結合；およびArが置換されていてもよいアリール（特に好ましくはハロゲンで置換されていてもよいフェニル）である。 $-Z^1-Z^2-Z^3-Ar$ は、より好ましくは4-フルオロベンジルや4-フルオロフェニルオキシ等である。

R^1 は、低級アルキル、置換された低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよい複素環式基、または置換されていてもよい複素環低級アルキルであり、好ましくは、置換された低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよい複素環式基または置換されていてもよい複素環低級アルキルである。該複素環低級アルキルは、ヘテロサイクル低級アルキルおよびヘテロアラルキルを包含する。

置換された低級アルキルの低級アルキルは、好ましくはメチル、イソプロピル等である。

R^1 の各「置換されていてもよい」または「置換された」における置換基は前記置換基群Bからも選択され得るが、好ましくは $-NR^3R^4$ 、 $-C(=O)R^3$ および $-C(=O)NR^3R^4$ からなる群や、オキシ、ハロゲン、または後記 R^8 、 R^9 等から選択される。

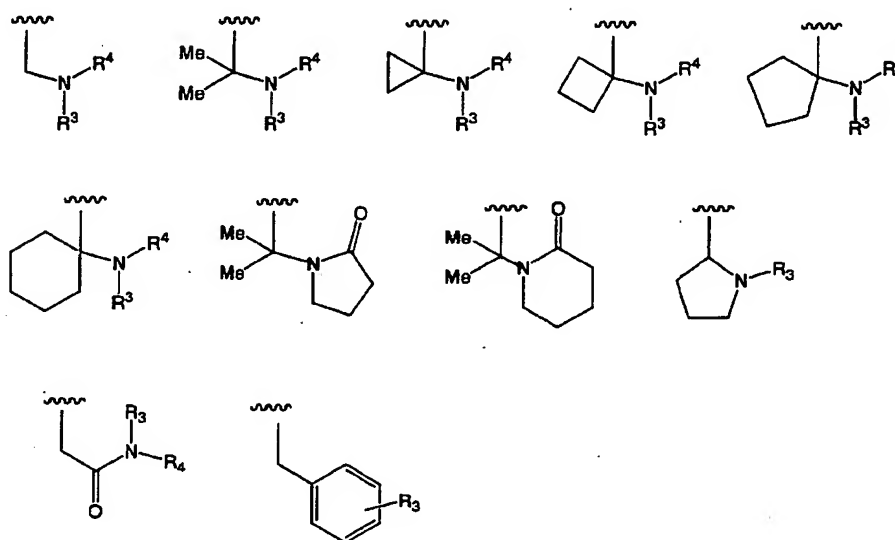
R^3 および R^4 はそれぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、アルコキシ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい複素環式基、置換されて

いてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換されていてもよいアリールカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいカルバモイルカルボニル、低級アルコキシカルボニルカルボニル、カルボキシカルボニル、低級アルコキシカルボニル、置換されていてもよい複素環カルボニル、低級アルキルスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニルまたは置換されていてもよいヘテロアリールスルホニルである。

R^3 および R^4 のより好ましい組合わせは、 $(R^3, R^4) = (H, H)$ 、 (H, Me) 、 $(H, CO Me)$ 、 $(H, COCONMe_2)$ 、 $(H, COCONHMe)$ 、 (H, CPh) 、 $(H, CO-2\text{-ピリジル})$ 、 (Me, Me) 、 $(Me, COMe)$ 、 $(Me, COCONMe_2)$ 、 $(Me, COCONHMe)$ 、 (Me, CPh) 、 $(Me, CO-2\text{-ピリジル})$ 、 $(H, COCOOH)$ 、 $(H, -SO_2\text{-}(置換されていてもよいメチル))$ 、 $(H, COCH_2OMe)$ 、 $(H, COCH_2Cl)$ 、 $(H, CO\text{-シクロプロピル})$ 、 $(H, 置換されていてもよいカルバモイル)$ 、 $(H, \text{アルキルカルボニル})$ 、 $(H, 置換されていてもよいアリールカルボニル)$ 、 $(H, 置換されていてもよいヘテロアリールカルボニル)$ などである。置換されていてもよいの置換基は、好ましくはハロゲン、低級アルコキシ、ヒドロキシ、カルボキシ等である。

R^1 はさらに好ましくは、以下に示すいずれかの基である。

[化16]

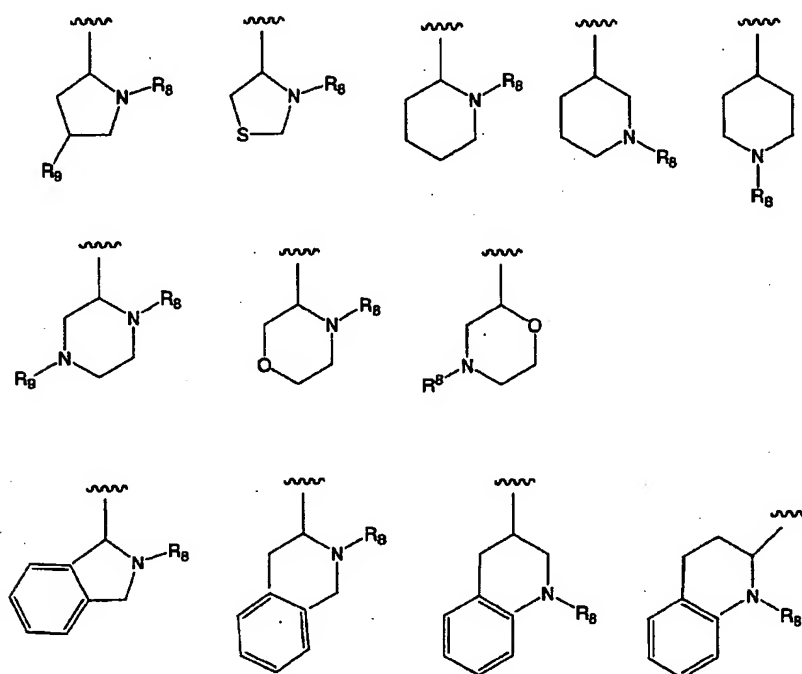


(式中、 R^3 および R^4 は前記と同意義)

上記の基において、 R^3 がベンゼン環または複素環に結合している場合、 R^3 の好ましい態様としては、ハロゲン、低級アルキルスルホニル、低級アルキルカルボニル、置換されていてもよい複素環式基(好ましくは置換されていてもよいヘテロサイクル)、置換されていてもよい低級アルキルカルボニルアミノ、置換されていてもよい低級アルキルスルホニルアミノが例示される。

R^1 はまた別の態様として以下に示す基であってもよい。

[化17]



(式中、 R^8 および R^9 はそれぞれ独立して、1)水素、2)置換されていてもよい低級アルキル(置換基:OH、低級アルコキシ、ハロゲン化低級アルコキシ、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルチオ、モノまたはジ低級アルキルで置換されていてもよいアミノ、モノまたはジ低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイル)、3)低級アルキルカルボニル、4)低級アルキルオキシカルボニル、5)モノまたはジ低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、6)モノまたはジ低級アルキルで置換されていてもよいアミノで置換された低級アルキルカルボニル、7)低級アルキルスルホニルなどである。) R^1 はより好ましくは1)置換されていてもよいベンジ

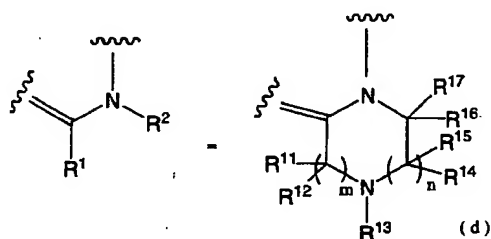
ル(置換基の例:ハロゲン)、2)置換されていてもよいN含有脂肪族5-7員環(置換基の例:置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換されていてもよい低級アルキルスルホニル)、3)置換されていてもよいアミノで置換された低級アルキル(アミノ上の置換基の例:低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルカルボニル(置換基:低級アルコキシ、ハロゲン、オキソ、アミノ、低級アルキルアミノ)、シクロアルキルカルボニル、カルボキシカルボニル、置換されていてもよい低級アルキルスルホニル(置換基:低級アルコキシ、ハロゲン、オキソ、アミノ、低級アルキルアミノ)、複素環カルボニル)、4)置換されていてもよいフェニル(置換基の例:置換されていてもよい複素環、置換されていてもよい低級アルキルカルボニルアミノ、置換されていてもよい低級アルキルスルホニルアミノ)などである。

R^2 は、水素または置換されていてもよい低級アルキルであり、好ましくは水素または低級アルキル(例:メチル)である。

別の態様において R^1 および R^2 は、隣接する原子と一緒に、置換されていてもよい複素環を形成する。該複素環は、好ましくはヘテロサイクルであり、環内に少なくとも1個のN原子を含有する。より好ましくは、環内に1個のN原子を含み、さらにO、SおよびNからなる群から選択される別のヘテロ原子、好ましくはN原子を1個含有する。置換基としては、後記 R^{11} ~ R^{17} で示される基が例示される。

R^1 および R^2 が、隣接する原子と一緒に、置換されていてもよい複素環を形成する場合、好ましくは以下に示す(d)で示される複素環を形成する。

[化18]



(式中、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、および R^{17} はそれぞれ独立して、水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいヒドロキシ、置換され

ていてもよいチオール、置換されていてもよいスルホニル、置換されていてもよいアミノスルホニル、または置換されていてもよいカルバモイル、
または R^{11} と R^{12} 、 R^{14} と R^{15} 、および R^{16} と R^{17} は、それぞれ一緒になって“=O”を形成してもよい。

R^{13} は、水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換されていてもよい低級アルキルスルホニル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいアリアルカルボニル、または置換されていてもよいヘテロアリアルカルボニル；

m は0、1、2または3； n は0、1、2または3；但し $1 \leq m+n \leq 3$)

好ましくは、 m は1または2、 n は0または1であり、より好ましくは m は1、 n は0または1であり、特に好ましくは m は1、 n は0である。

R^{11} および R^{12} は好ましくは、共に低級アルキル(例：メチル)である。

R^{14} と R^{15} は好ましくは、共に水素であるかまたは一緒になって“=O”を形成する。

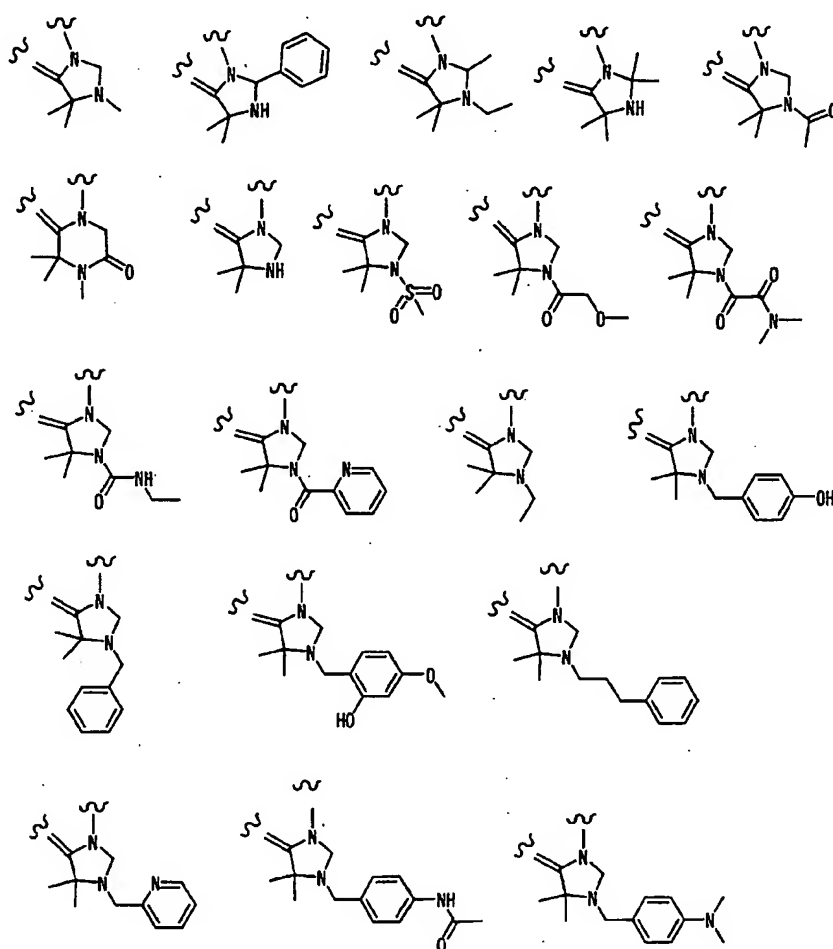
(R^{16} 、 R^{17})は好ましくは、(H, H)、(H, アリアル)、(H, 低級アルキル)または(低級アルキル, 低級アルキル)である。

R^{13} は好ましくは、水素、低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルカルボニル(置換基の例：オキシ、アミノ、モノまたはジ低級アルキルアミノ)、低級アルキルスルホニル、置換されていてもよいカルバモイル(置換基の例：低級アルキル)、置換されていてもよいアリアルカルボニル、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキルまたは置換されていてもよいヘテロアリアルカルボニルである。置換されていてもよいアリアルカルボニル、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキルまたは置換されていてもよいヘテロアリアルカルボニルにおける置換基としては、

ヒドロキシ、アミノ、モノまたはジ低級アルキルアミノ、低級アルキルカルボニルアミノ、低級アルコキシ、ハロゲンが例示される。

(d)で示される複素環の具体例を以下に示す。

[化63]



化合物(I)はより好ましくは、以下の態様を含む。

- (1) Z^1 が単結合またはO; Z^2 が単結合、メチレンまたはエチレン; Z^3 が単結合; Arが置換されていてもよいフェニルである場合。
- (2) C環式基が前記(5)または(6)記載の基(化5または6); かつ R^1 が前記(7)または(8)記載の基(例: 化8)である場合。より好ましくは、C環式基が前記(6)記載の基; かつ R^1 が前記(8)記載の基である場合。
- (3) R^2 が水素原子または低級アルキル、より好ましくはメチルである場合。
- (4) 上記(1)～(3)を同時に満たす場合。
- (5) $-Z^1-Z^2-Z^3-Ar$ が置換されていてもよいベンジル(例: 4-フルオロベンジル)または置換されていてもよいベンジロキシ(例: 4-フルオロフェニロキシ); Xが(a)で示される基であり、C環式基がオキサゾール-2-イル、チアゾール-2-イル、または

1,3,4-オキサジアゾール-2-イル; R^2 が水素またはメチル;かつ R^1 が置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいN含有脂肪族5-7員、または置換されていてもよいアミノで置換された低級アルキルである場合。この場合、さらに好ましくは、例えば R^1 が1)置換されていてもよいベンジル(置換基の例:ハロゲン)、2)置換されていてもよいN含有脂肪族5-7員環(置換基の例:置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換されていてもよい低級アルキルスルホニル)、3)置換されていてもよいアミノで置換された低級アルキル(アミノ上の置換基の例:低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルカルボニル(置換基:低級アルコキシ、ハロゲン、オキソ、アミノ、低級アルキルアミノ)、シクロアルキルカルボニル、カルボキシカルボニル、置換されていてもよい低級アルキルスルホニル(置換基:低級アルコキシ、ハロゲン、オキソ、アミノ、低級アルキルアミノ)、複素環カルボニル))、4)置換されていてもよいフェニル(置換基の例:置換されていてもよい複素環、置換されていてもよい低級アルキルカルボニルアミノ、置換されていてもよい低級アルキルスルホニルアミノ)である。

(6)- $Z^1-Z^2-Z^3$ -Arが置換されていてもよいベンジル(例:4-フルオロベンジル)または置換されていてもよいベンジルオキシ(例:4-フルオロフェニルオキシ);Xが(a)で示される基であり、C環式基がオキサゾール-2-イル、チアゾール-2-イル、または1,3,4-オキサジアゾール-2-イル; R^1 および R^2 が一緒になって前記(d)で示される複素環である場合。

(7)- $Z^1-Z^2-Z^3$ -Arが置換されていてもよいベンジル(例:4-フルオロベンジル)または置換されていてもよいベンジルオキシ(例:4-フルオロフェニルオキシ);Xが(b)で示される基; R^1 および R^2 が一緒になって前記(d)で示される複素環である場合。

(8)- $Z^1-Z^2-Z^3$ -Arが置換されていてもよいベンジル(例:4-フルオロベンジル)または置換されていてもよいベンジルオキシ(例:4-フルオロフェニルオキシ);Xが(c)で示される基; R^2 が水素またはメチル;かつ R^1 が置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいN含有脂肪族5-7員、または置換されていてもよいアミノで置換された低級アルキルである場合。

(9)- $Z^1-Z^2-Z^3$ -Arが置換されていてもよいベンジル(例:4-フルオロベンジル)または置換されていてもよいベンジルオキシ(例:4-フルオロフェニルオキシ);Xが(c)で

示される基; R^1 および R^2 が一緒になって前記 (d) で示される複素環である場合。

化合物 (I) は、例えば WO03/16275 号に記載の類似化合物と比較した場合、特に R^1 部分の置換基として、比較的嵩高い基を導入したことにより、薬理活性が著しく改善された。また別の態様においては、 R^1 および R^2 部分が隣接原子と一緒にになって置換されていてもよい複素環を形成することにより、薬理活性が著しく改善された。化合物 (I) は、インテグラーゼ阻害作用および／または HIV 細胞の増殖阻害活性を示す。

本発明は、化合物 (I) の製薬上許容される塩及びそれらの溶媒和物も提供する。本発明化合物の理論上可能なすべての互変異性体、幾何異性体等も、本発明の範囲内である。

本発明化合物の製薬上許容される塩としては、塩基性塩として、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩; カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩; アンモニウム塩; トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩、メグルミン塩、ジエタノールアミン塩またはエチレンジアミン塩等の脂肪族アミン塩; N,N-ジベンジルエチレンジアミン、ベネタミン塩等のアラルキルアミン塩; ピリジン塩、ピコリン塩、キノリン塩、イソキノリン塩等の複素環芳香族アミン塩; テトラメチルアンモニウム塩、テトラエチルアンモニウム塩、ベンジルトリメチルアンモニウム塩、ベンジルトリエチルアンモニウム塩、ベンジルトリブチルアンモニウム塩、メチルトリオクチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等の第4級アンモニウム塩; アルギニン塩、リジン塩等の塩基性アミノ酸塩等が挙げられる。酸性塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、過塩素酸塩等の無機酸塩; 酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸塩; メタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩; アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸等が挙げられる。

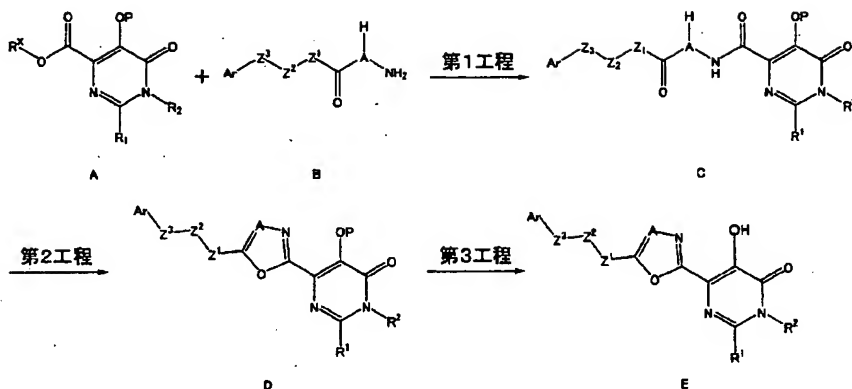
本発明化合物の溶媒和物としては、アルコール和物や水和物等が挙げられる。

本化合物の一般的製法を以下に例示する。

(1) Xが(a)で示される基の場合

(A法)

[化19]



(式中、Pは水素原子またはヒドロキシ保護基; AはCHまたはN; R^x は低級アルキル(例: メチル, エチル); その他の記号は前記と同意義)

(第1工程)

本工程は、化合物Aと化合物Bを縮合させて化合物Cを製造する工程である。即ち、Advanced Organic Chemistry. 3rd ed. John Wiley & Sons, 1985, p370-376等に記載のカルボン酸誘導体のアミド化反応である。

化合物Aはそのまま反応させてもよいが、対応する酸クロリドや活性エステルに変換してから反応させてもよく、好ましくは対応するカルボン酸に変換した後、化合物Bと縮合剤の存在下、適当な溶媒中で行う。

縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩等を使用することができる。必要ならば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールやN-ヒドロキシスクシンイミド等の試薬、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジンなどの塩基を添加することもできる。

反応温度としては0〜150℃、好ましくは室温から70℃である。

反応溶媒としては、広く非プロトン性溶媒が使用でき、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、クロロホルム等が好ましい。

化合物Aは、WO03/035077に記載の化合物であるか、または該公報やJ.

Heterocycl. Chem., 16, 1423-1424 (1979)等に記載の方法や本実施例に準じて合

成できる。即ち、シアノ化合物 (R^1-CN) とヒドロキシアミン類 (NHR^2-OH) を反応させて得られるアミドオキシム ($R^1-C(NH_2)=N-OH$ または $R^1-C(=NH)-NR^2-OH$) にアセチレンジカルボン酸ジメチルを反応させることにより、化合物A (P =水素原子) が得られる。この後、所望により、ヒドロキシを保護してもよい。

ヒドロキシ保護基 P としては、例えば、アシル (例: アセチル、ピバロイル、ベンゾイル)、アラルキル (例: ベンジル)、低級アルキル (例: メチル)、アルコキシアルキル (例: メトキシメチル、メトキシエチル)、低級アルキルスルホニル (例: メタンスルホニル)、アリールスルホニル (例: ベンゼンスルホニル、トルエンスルホニル)、アルコキシカルボニル (例: メトキシカルボニル) 等が挙げられる。

化合物Bは公知であるか、当業者に容易に合成可能である。

(第2工程)

本工程は、化合物Cから化合物Dを製造する工程である。即ち、オキサゾール、オキサジアゾール環の脱水閉環反応である。

脱水剤としては、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン、塩化チオニル、ポリリン酸、ジブロモトリフェニルホスホラン、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリニウムクロリド、(メトキシカルボニルスルファモイル)トリエチルアンモニウム ヒドロキシド等が使用でき、トリフェニルホスフィン-四塩化炭素、トリフェニルホスフィン-ヨウ素が好ましい。必要ならば、トリエチルアミンやN,N-ジエチルアニリン等の塩基を添加することもできる。

反応温度としては0〜150℃であり、トリフェニルホスフィン-四塩化炭素、トリフェニルホスフィン-ヨウ素を脱水剤に用いる場合、好ましくは室温から60℃である。

反応溶媒としては、広く非プロトン性溶媒が使用でき、塩化メチレン、クロロホルム、トルエン、テトラヒドロフラン等が好ましい。オキシ塩化リン、塩化チオニル、ポリリン酸を脱水剤として用いる場合には無溶媒で反応を行うこともできる。

(第3工程)

本工程は、化合物Dから化合物Eを製造する工程である。即ち、ヒドロキシ保護基 P の脱保護反応であり、所望により行われる。

ヒドロキシ保護基 P がアラルキル、アルキルの場合、脱保護試薬としては、トリメチルシリルクロリド-ヨウ化ナトリウム、三臭化ホウ素、臭化水素酸等が使用できる。ヒドロキ

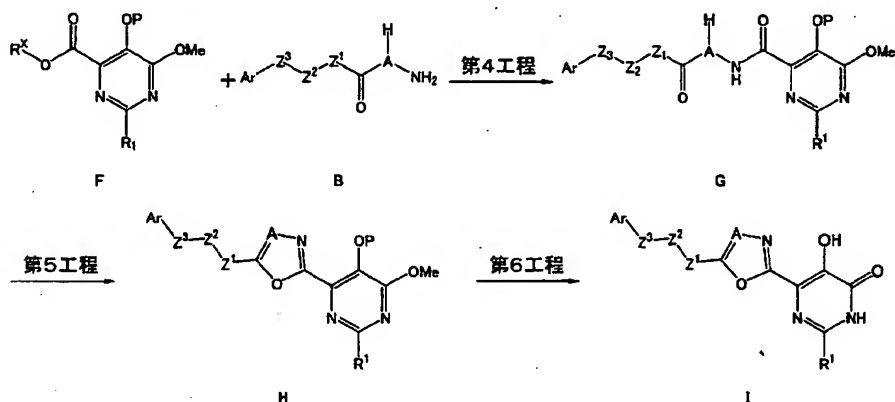
シ保護基がベンジルの場合には、触媒としてパラジウム炭素、水酸化パラジウム炭素、酸化白金等を用いる1〜5気圧の水素雰囲気下での接触水素化によっても反応を行うことができる。

反応温度としては、脱保護試薬としてトリメチルシリルクロリド−ヨウ化ナトリウム、臭化水素酸を用いる場合には0〜110℃、好ましくは室温〜90℃である。脱保護試薬として三臭化ホウ素を用いる場合には−78℃〜室温である。接触水素化を行う場合には0〜60℃、好ましくは室温である。

反応溶媒としては、脱保護試薬としてトリメチルシリルクロリド−ヨウ化ナトリウムを用いる場合には極性溶媒が好ましく、例えばアセトニトリル等を使用することができる。脱保護試薬として三臭化ホウ素を用いる場合には非プロトン性溶媒が好ましく、例えば塩化メチレン、クロロホルム等を使用することができる。脱保護試薬として臭化水素酸を用いる場合には好ましくは酢酸等を使用することができる。接触水素化を行う場合には酢酸エチル、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド等の溶媒を使用することができる。

(B法)

[化20]



(式中、Pは水素原子またはヒドロキシ保護基;AはCHまたはN;R^xは低級アルキル(例:メチル, エチル);Me:メチル;その他の記号は前記と同意義)

(第4工程)

本工程は、化合物Fと化合物Bを縮合させて化合物Gを製造する工程である。第1工程と同様に行うことができる。

化合物Fは、WO03/035077に記載の化合物であるか、または該公報や本実施例に準じて合成できる。

(第5工程)

本工程は、化合物Gから化合物Hを製造する工程である。第2工程と同様に行うことができる。

(第6工程)

本工程は、化合物Hから化合物Iを製造する工程である。即ち、ヒドロキシ保護基Pおよびメキシ保護基の脱保護反応である。第3工程と同様にヒドロキシ保護基Pの脱保護反応を行った後、段階的にメキシ保護基の脱保護を行ってもよい。

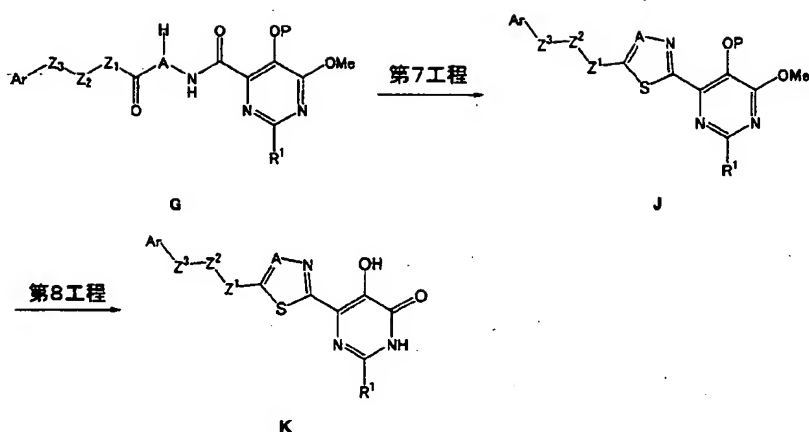
脱保護試薬としては、トリメチルシリルクロリド-ヨウ化ナトリウム、三臭化ホウ素、臭化水素酸等が使用できる。

反応温度としては、脱保護試薬としてトリメチルシリルクロリド-ヨウ化ナトリウム、臭化水素酸を用いる場合には0-110℃、好ましくは室温-90℃である。脱保護試薬として三臭化ホウ素を用いる場合には-78℃-室温である。

反応溶媒としては、脱保護試薬としてトリメチルシリルクロリド-ヨウ化ナトリウムを用いる場合には極性溶媒が好ましく、例えばアセトニトリル等を使用することができる。脱保護試薬として三臭化ホウ素を用いる場合には非プロトン性溶媒が好ましく、例えば塩化メチレン、クロロホルム等を使用することができる。脱保護試薬として臭化水素酸を用いる場合には好ましくは酢酸等を使用することができる。

(C法)

[化21]



(式中、Pは水素原子またはヒドロキシ保護基;AはCHまたはN;R¹は低級アルキル(例:メチル, エチル);その他の記号は前記と同意義)

(第7工程)

本工程は、化合物Gから化合物Jを製造する工程である。即ち、チアゾール、チアジアゾール環の閉環反応である。

反応試薬としては、五硫化リン、ローソン試薬が用いられる。

反応温度としては50～150℃であり、好ましくは80から120℃である。

反応溶媒としては、トルエン、テトラヒドロフラン、ピリジン等が好ましい。(第8工程)

本工程は、化合物Jから化合物Kを製造する工程である。第6工程と同様に行うことができる。

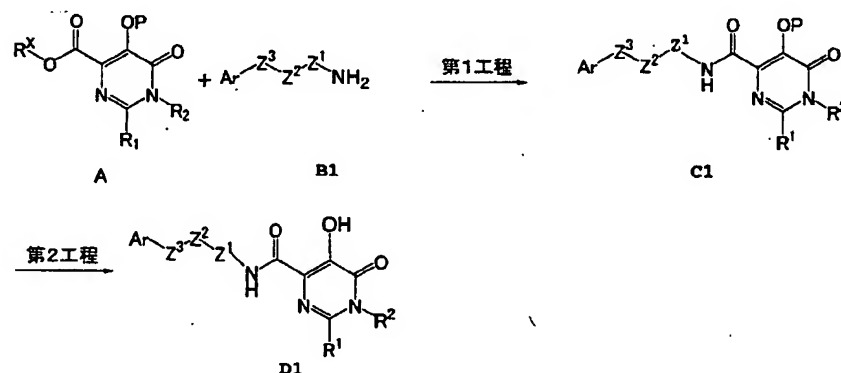
上記A～C法において各原料として、塩または反応性誘導体を使用してもよい。またAr、R¹およびR²部分上に官能基が存在する場合には、各反応前に保護しておいてもよい。該保護基の脱保護は、最終工程前であっても該工程と同時であってもよい。

またA～C法において、各工程間でAr、R¹およびR²部分、特にR¹部分上の置換基を化学修飾することができる。例えば、R¹が置換アミノで置換された低級アルキルである化合物Eを合成する場合は、上記A法によってR¹がアミノ低級アルキルである化合物Eを得た後、該アミノ部分を化学修飾してもよい。

(2)Xが(b)で示される基の場合

(D法)

[化22]



(式中、Pは水素原子またはヒドロキシ保護基; R^x は低級アルキル(例:メチル, エチル); その他の記号は前記と同意義)

(第1工程)

本工程は、化合物Aと化合物B1を縮合させて化合物C1を製造する工程である。即ち、Advanced Organic Chemistry. 3rd ed. John Wiley & Sons, 1985, p370-376等に記載のカルボン酸誘導体のアミド化反応であり、A法の第一工程に準じて行えばよい。

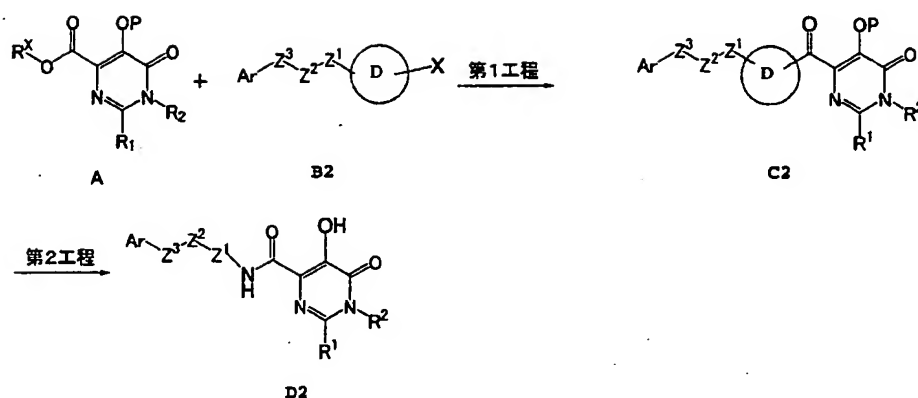
(第2工程)

本工程は、化合物C1から化合物D1を製造する工程である。即ち、ヒドロキシ保護基Pの脱保護反応であり、所望により行われる。反応は、A法の第3工程に準じて行えばよい。

また上記のアミド化反応は、前記製法Bの出発原料である化合物Fを用いて同様に行うこともできる。

(3) Xが(c)で示される基の場合

[化23]



(式中、Pは水素原子またはヒドロキシ保護基; R^x は低級アルキル(例:メチル, エチル); Xはハロゲン等の脱離基; その他の記号は前記と同意義)

(第1工程)

本工程は、化合物Aと化合物B2を縮合させて化合物C2を製造する工程である。即ち、塩基存在下でのアシル化反応であり、特許(WO 03/016275)記載の方法に準じて行えばよい。

(第2工程)

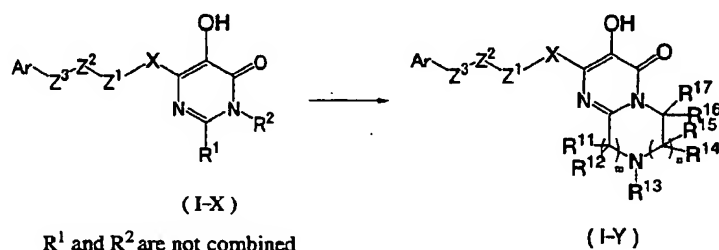
本工程は、化合物C2から化合物D2を製造する工程である。即ち、ヒドロキシ保護基Pの脱保護反応であり、所望により行われる。反応は、A法の第3工程に準じて行えばよい。

また上記の第1工程の反応は、前記製法Bの出発原料である化合物Fを用いて同様に行うこともできる。

(4) R^1 および R^2 部分が隣接原子と一緒になって複素環を形成する場合

前記各製法において、 R^1 および R^2 部分は、出発原料段階から一緒になって環を形成していてもよい。また以下に示すように、各製法によって一旦、 R^1 および R^2 部分が連結されていない状態の化合物(I-X)を得た後、これを用いて環形成反応に付して化合物(I-Y)を得ることもできる。

[化24]



例えば、実施例24、25、28等に例示されるように、ホルマリンなどのアルデヒドや、アセトンなどのケトン为原料に用いて縮合反応を行うことができる。

反応温度としては0～140℃であり、好ましくは25～80℃である。

反応溶媒としては、酢酸、ギ酸、塩化メチレン、テトラヒドロフラン等が使用される。

また実施例26に例示されるように、R¹の末端アミノ部分を化学修飾して炭素鎖を伸ばした後、R²部分と閉環させることも可能である。

反応温度としては0～100℃であり、好ましくは25～50℃である。

反応溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、ピリジン等が使用される。

上記(2)～(4)の製法において各原料として、塩または反応性誘導体を使用してもよい。またAr、R¹およびR²部分上に官能基が存在する場合には、各反応前に保護しておいてもよい。該保護基の脱保護は、最終工程前であっても該工程と同時であってもよい。

また上記製法(4)により得られた化合物(I-Y)の縮合環部分は、さらに化学修飾されてもよい。

本発明化合物は、例えば抗ウイルス薬等の医薬として有用である。本発明化合物は、ウイルスのインテグラーゼに対して顕著な阻害作用を有する。よって本発明化合物は、動物細胞内で感染時に少なくともインテグラーゼを産出して増殖するウイルスに起因する各種疾患に対して、予防又は治療効果が期待でき、例えば、レトロウイルス(例、HIV-1、HIV-2、HTLV-1、SIV、FIV等)に対するインテグラーゼ阻害剤として有用であり、抗HIV薬等として有用である。

また、本発明化合物は、逆転写酵素阻害剤および／又はプロテアーゼ阻害剤等の異なる作用メカニズムを有する抗HIV薬と組み合わせて併用療法に用いることもでき

る。特に現在、インテグラーゼ阻害剤は上市されておらず、本発明化合物と逆転写酵素阻害剤および／又はプロテアーゼ阻害剤とを組み合わせる併用療法に用いることは有用である。

さらに、上記の使用としては、抗HIV用合剤としてのみならず、カクテル療法等のように、他の抗HIV薬の抗HIV活性を上昇させるような併用剤としての使用も含まれる。

また、本発明化合物は、遺伝子治療の分野において、HIVやMLVをもとにしたレトロウイルスベクターを用いる際に、目的の組織以外にレトロウイルスベクターの感染が広がるのを防止するために使用することができる。特に、試験管内で細胞等にベクターを感染しておいてから体内にもどすような場合に、本発明化合物を事前に投与しておく、体内での余計な感染を防ぐことができる。

本発明化合物は、経口的又は非経口的に投与することができる。経口投与による場合、本発明化合物は通常の製剤、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤等の固形剤；水剤；油性懸濁剤；又はシロップ剤もしくはエリキシル剤等の液剤のいずれかの剤形としても用いることができる。非経口投与による場合、本発明化合物は、水性又は油性懸濁注射剤、点鼻液として用いることができる。その調製に際しては、慣用の賦形剤、結合剤、滑沢剤、水性溶剤、油性溶剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、安定剤等を任意に用いることができる。なお、抗HIV薬としては、特に経口剤が好ましい。

本発明の製剤は、治療有効量の本発明化合物を製薬上許容される担体又は希釈剤とともに組み合わせる(例えば混合する)ことによって製造される。本発明化合物の製剤は、周知の、容易に入手できる成分を用いて既知の方法により製造される。

本発明化合物の医薬組成物を製造する際、活性成分は担体と混合されるか又は担体で希釈されるか、カプセル、サッシェー、紙、あるいは他の容器の形態をしている担体中に入れられる。担体が希釈剤として働く時、担体は媒体として働く固体、半固体、又は液体の材料であり、それらは錠剤、丸剤、粉末剤、口中剤、エリキシル剤、懸濁剤、エマルジョン剤、溶液剤、シロップ剤、エアロゾル剤(液体媒質中の固体)、軟膏にすることができ、例えば、10%までの活性化合物を含む。本発明化合物は投与に先立ち、製剤化するのが好ましい。

当業者には公知の適当な担体はいずれもこの製剤のために使用できる。このような製剤では担体は、固体、液体、又は固体と液体の混合物である。例えば、静脈注射のために本発明化合物を2mg/mlの濃度になるよう、4%デキストロース/0.5%クエン酸ナトリウム水溶液中に溶解する。固形の製剤は粉末、錠剤およびカプセルを包含する。固形担体は、香料、滑沢剤、溶解剤、懸濁剤、結合剤、錠剤崩壊剤、カプセル剤にする材料としても役立つ1又はそれ以上の物質である。経口投与のための錠剤は、トウモロコシデンプン、アルギン酸などの崩壊剤、および/又はゼラチン、アカシアなどの結合剤、およびステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、滑石などの滑沢剤とともに炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムなどの適当な賦形剤を含む。

粉末剤では担体は細かく粉碎された活性成分と混合された、細かく粉碎された固体である。錠剤では活性成分は、適当な比率で、必要な結合性を持った担体と混合されており、所望の形と大きさに固められている。粉末剤および錠剤は約1〜約99重量%の本発明の新規化合物である活性成分を含んでいる。適当な固形担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、滑石、砂糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガcantゴム、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融点ワックス、ココアバターである。

液体製剤は懸濁剤、エマルジョン剤、シロップ剤、およびエリキシル剤を含む。活性成分は、滅菌水、滅菌有機溶媒、又は両者の混合物などの製薬上許容し得る担体中に溶解又は懸濁することができる。活性成分はしばしば適切な有機溶媒、例えばプロピレングリコール水溶液中に溶解することができる。水性デンプン、ナトリウムカルボキシメチルセルロース溶液、又は適切な油中に細かく砕いた活性成分を散布することによってその他の組成物を製造することもできる。

本発明化合物の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態および疾患の種類によっても異なるが、通常、経口投与の場合、成人1日あたり約0.05mg〜3000mg、好ましくは、約0.1mg〜1000mgを、要すれば分割して投与すればよい。また、非経口投与の場合、成人1日あたり約0.01mg〜1000mg、好ましくは、約0.05mg〜500mgを投与する。

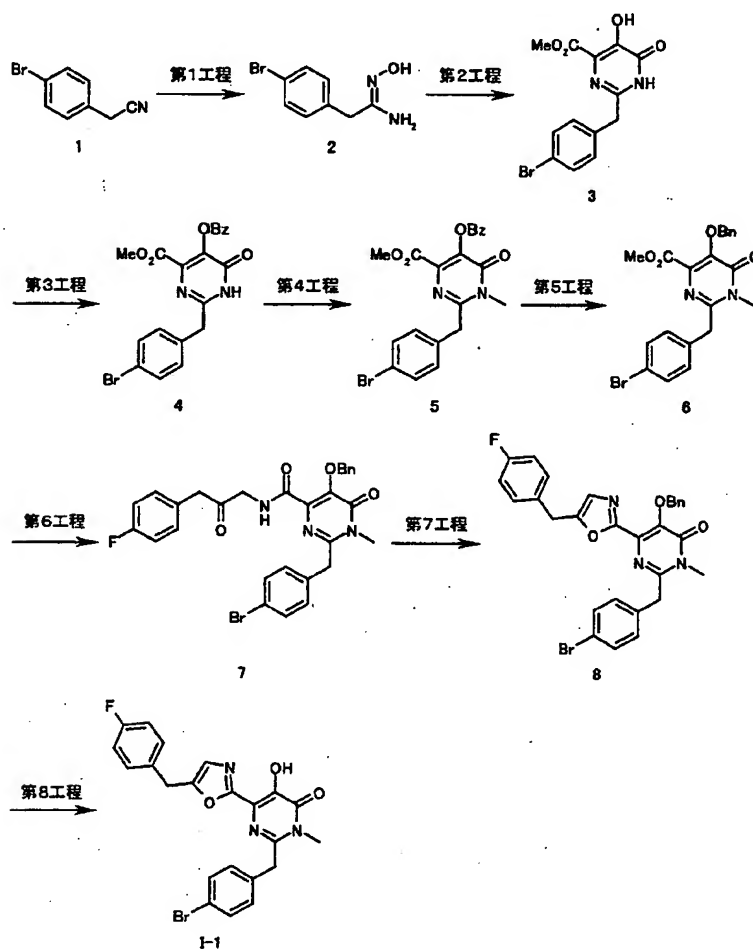
発明を実施するための最良の形態

[0007] (略号)

Me=メチル; Bn=ベンジル; Bz=ベンゾイル; Boc=tert-ブトキシカルボニル; Cbz=ベンジルオキシカルボニル; DMSO=ジメチルスルホキシド

実施例1

[化25]



第1工程

水酸化カリウム(3.90 g, 69.5 mmol)のメタノール(200 ml)溶液に、室温で塩酸ヒドロキシルアンモニウム(4.80 g, 69.1 mmol)を加え、10分間攪拌した。無機塩をろ去して得たる液に室温で、4-ブロモフェニルアセトニトリル(11.8 g, 60.2 mmol)を加え、40℃で18時間攪拌した。溶媒を減圧下留去することによって得られた残さに水(200 ml)を

加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水(100 ml)で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって、化合物2の粗生成物を得た。

第2工程

上記化合物2の粗生成物のクロロホルム(300 ml)に、室温でアセチレンジカルボン酸ジメチル(8.10 ml, 65.9 mmol)を加え、2時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去することによって得られた褐色油状物のキシレン(150 ml)溶液を16時間加熱還流した。溶媒を減圧下留去することによって、化合物3の粗生成物を得た。

第3工程

上記化合物3の粗生成物のピリジン(150 ml)溶液に、室温で無水安息香酸(20.4 g, 90.2 mmol)を加え、15時間攪拌した。溶媒を減圧下留去することによって得られた残さを酢酸エチル(450 ml)で希釈し、1 M塩酸(300 ml)、水(300 ml)、飽和重曹水(150 ml)および飽和食塩水(150 ml)で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル(3:1 v/v)で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することによって、化合物4(3.15 g, 通算収率12%)を無色結晶として得た。

第4工程

化合物4(3.15 g, 7.11 mmol)のテトラヒドロフラン-ジメチルホルムアミド(1:1 v/v, 60 ml)溶液に、室温で炭酸セシウム(2.80 g, 8.59 mmol)およびヨウ化メチル(0.880 ml, 14.1 mmol)を加え、1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル(1:1 v/v)で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することによって、化合物5(2.48 g, 収率76%)を無色結晶として得た。

第5工程

化合物5(2.48 g, 5.42 mmol)のメタノール(30 ml)溶液に、氷冷下、ナトリウムメキ

シドの28%メタノール溶液(1.60 ml)を加え、室温で5時間攪拌した。反応液に1 M塩酸(8 ml)および水(100 ml)を加えて析出した結晶をろ取した後、水で洗浄した。この結晶のアセトン-ジメチルホルムアミド(1:2 v/v, 60 ml)溶液に、室温で炭酸カリウム(705 mg, 5.10 mmol)および臭化ベンジル(0.600 ml, 5.04 mmol)を加え、2時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル(1:1 v/v)で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することによって、化合物6(840 mg, 収率41%)を無色結晶として得た。

第6工程

化合物6(840 mg, 1.89 mmol)のメタノール(4 ml)溶液に、室温で1 M水酸化リチウム水溶液(3 ml)を加え、5時間攪拌した。反応液にクエン酸水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物、1-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)プロパン-2-オン塩酸塩(448 mg, 2.20 mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(297 mg, 2.20 mmol)のジメチルホルムアミド(10 ml)溶液に、室温で1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(131 mg, 0.683 mmol)およびトリエチルアミン(0.310 ml, 2.22 mmol)を加え、3時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル(1:1 v/v)で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することによって、化合物7(910 mg, 収率83%)を無色結晶として得た。

第7工程

化合物7(910 mg, 1.57 mmol)、四塩化炭素(0.910 ml, 9.43 mmol)およびトリエチルアミン(0.700 ml, 5.02 mmol)のアセトニトリル(10 ml)溶液に、室温でトリフェニルホスフィン(1.20 g, 4.58 mmol)を加え、3時間攪拌した。溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。トルエン-アセ

トン(6:1 v/v)で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することによって、化合物8(280 mg, 収率32%)を無色結晶として得た。

第8工程

化合物8(280 mg, 0.500 mmol)およびヨウ化ナトリウム(599 mg, 4.00 mmol)のアセトニトリル(3 ml)溶液に、室温でクロロトリメチルシラン(0.500 ml, 3.94 mmol)を加え、1時間攪拌した。反応液に亜硝酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた結晶性の残さをアセトニトリルで再結晶を行い、化合物I-1(157 mg, 収率67%)を無色結晶として得た。

融点: 227–228 °C 再結晶溶媒: アセトニトリル

NMR (CDCl₃) δ : 3.46 (3H, s), 4.12 (2H, s), 4.15 (2H, s), 6.89 (1H, s), 7.02–7.09 (4H, m), 7.23–7.28 (2H, m), 7.45–7.47 (2H, m).

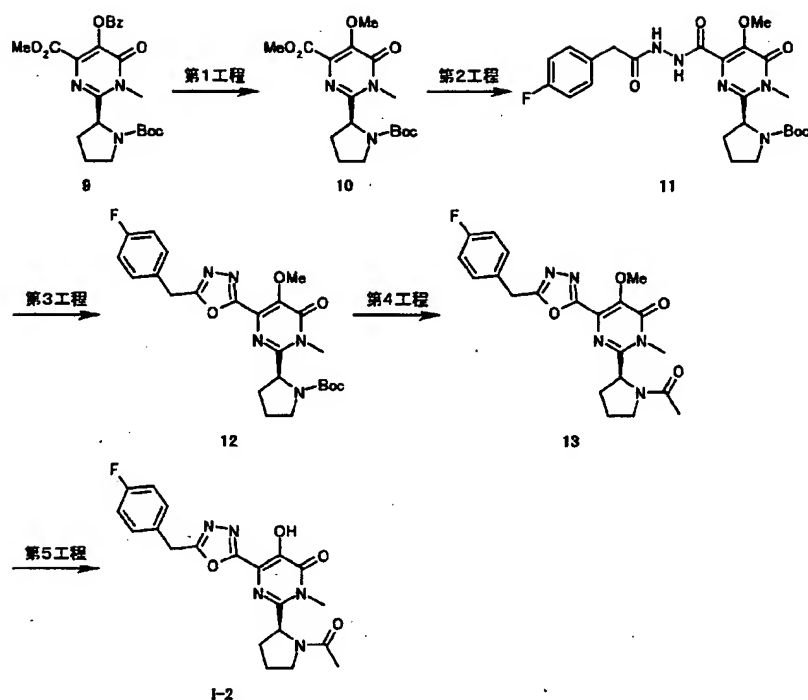
元素分析: C₂₂H₁₇BrFN₃O₃として

計算値(%): C, 56.19; H, 3.64; N, 8.93; Br, 16.99; F, 4.04.

分析値(%): C, 56.35; H, 3.57; N, 8.93; Br, 17.08; F, 4.11.

実施例2

[化26]



第1工程

特許(WO 03/035077)記載の化合物9(7.15 g, 15.6 mmol)のメタノール(70 ml)溶液に、氷冷下、ナトリウムメトキシの28%メタノール溶液(4.70 ml)を加え、30分間撹拌した。反応液に氷冷下、2 M塩酸(11.5 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物のジメチルホルムアミド(50 ml)溶液に、室温で炭酸カリウム(2.58 g, 18.7 mmol)およびヨウ化メチル(2.00 ml, 32.1 mmol)を加え、60℃で2時間撹拌した。反応液を1 M塩酸(100 ml)に注いだ後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水(100 ml)および飽和食塩水(100 ml)で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチルで溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することによって、化合物10(5.32 g, 収率93%)を褐色油状物として得た。

第2工程

化合物10(5.32 g, 14.5 mmol)のメタノール(50 ml)溶液に、室温で1 M水酸化リチウム水溶液(22 ml)を加え、1時間撹拌した。反応液に2 M塩酸(10 ml)を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって

得られた粗生成物、4-フルオロフェニル酢酸ヒドラジド (2.30 g, 13.7 mmol) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (154 mg, 1.14 mmol) のテトラヒドロフラン (80 ml) 溶液に、室温で1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (2.62 g, 13.7 mmol) を加え、2時間攪拌した。反応液に水 (160 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水 (200 ml) および飽和食塩水 (100 ml) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって、化合物11の粗生成物 (5.58 g) を得た。

第3工程

上記化合物11の粗生成物 (5.58 g)、四塩化炭素 (6.80 ml, 70.5 mmol) およびトリエチルアミン (5.00 ml, 35.9 mmol) のアセトニトリル (50 ml) 溶液に、室温でトリフェニルホスフィン (8.73 g, 33.3 mmol) を加え、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (500 ml) で希釈し、飽和重曹水 (200 ml)、水 (200 ml) および飽和食塩水 (100 ml) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチルで溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することによって、化合物12 (5.07 g, 通算収率72%) を褐色油状物として得た。

第4工程

化合物12 (5.07 g, 10.4 mmol) に、室温でトリフルオロ酢酸-塩化メチレン (1:2 v/v, 50 ml) を加え、1.5時間攪拌した。溶媒を減圧下留去することによって粗生成物 (8.98 g) を得た。この粗生成物 (608 mg) および4-ジメチルアミノピリジン (15.0 mg, 0.123 mmol) のピリジン (3 ml) 溶液に、室温で無水酢酸 (0.115 ml, 1.22 mmol) を加え、19時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 ml) で希釈し、1 M塩酸 (20 ml)、水 (20 ml) および飽和食塩水 (20 ml) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-メタノール (30:1 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することによって、化合物13 (217 mg, 収率72%) を褐色油状物として得た。

第5工程

化合物13 (5.32 g, 14.5 mmol) の塩化メチレン (4 ml) 溶液に、氷冷下、三臭化ホウ

素の1.0 M塩化メチレン溶液(2.00 ml, 2.00 mmol)を加え, 1時間撹拌した。反応液に水(4 ml)および飽和重曹水(4 ml)を加え, 酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄した後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた結晶性の残さをイソプロパノールで再結晶を行い, 化合物I-2(63.9 mg, 収率30%)を無色結晶として得た。

融点: 170–172 °C 再結晶溶媒: イソプロパノール

NMR (CDCl₃) δ: 1.90–2.34 (4H, m), 2.04 (3H, s), 3.57–3.81 (2H, m), 3.73 (3H, s), 4.29 (2H, s), 5.16 (1H, m), 7.06 (2H, m), 7.33 (2H, m), 9.34 (1H, brs).

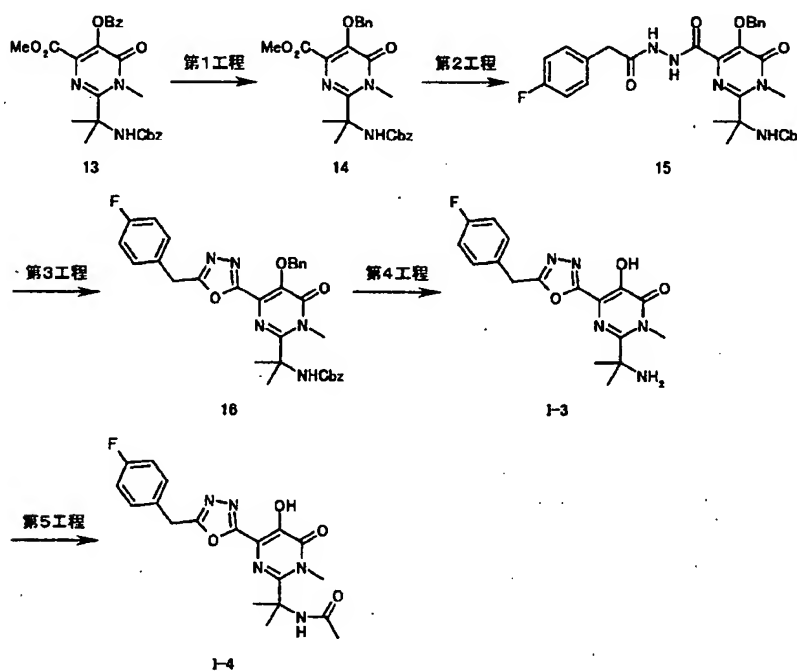
元素分析: C₂₀H₂₀FN₅O₄として

計算値(%): C, 58.11; H, 4.88; N, 16.94; F, 4.60.

分析値(%): C, 57.88; H, 4.90; N, 16.65; F, 4.24.

実施例3

[化27]



第1工程

特許(WO 03/035077)記載の化合物13を用いて, 実施例1の第5工程に記載の方法に準じて反応を行い, 化合物14を得た。

第2工程

化合物14を用いて、実施例2の第2工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物15の粗生成物を得た。

第3工程

ヨウ素(2.15 g, 16.9 mmol)の塩化メチレン(40 ml)溶液に、室温でトリフェニルホスフィン(3.55 g, 13.5 mmol)、トリエチルアミン(3.80 ml, 27.3 mmol)および上記化合物15の粗生成物(4.08 g)の塩化メチレン(20 ml)溶液を加え、3.5時間攪拌した。溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル(1:1 v/v)で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することによって、化合物16を無色結晶として得た。

第4工程

化合物16および10 %パラジウム炭素(494 mg)の酢酸エチル-メタノール(1:1 v/v, 200 ml)懸濁液を1気圧の水素雰囲気下、室温で17時間攪拌した。反応液にジメチルホルムアミドを加え、析出した結晶を溶解した後、ろ過した。溶媒を減圧下留去することによって得られた結晶性の残さをメタノールで洗浄し、化合物I-3(2.29 g, 通算収率94%)を薄褐色結晶として得た。

融点: 226–228 °C

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.53 (6H, s), 3.84 (3H, s), 4.33 (2H, s), 7.19 (2H, m), 7.40 (2H, m).

質量分析 (positive FABMS): m/z 360 (M+H)⁺, 719 (2M+H)⁺.

第5工程

化合物I-3(200 mg, 0.557 mmol)およびトリエチルアミン(0.230 ml, 1.65 mmol)の塩化メチレン(4 ml)溶液に、室温で無水酢酸(0.156 ml, 1.65 mmol)を加え、17時間攪拌した。反応液に0.5 M塩酸(10 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水(10 ml)および飽和食塩水(5 ml)で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物のメタノール(5 ml)溶液に、室温で1 M水酸化リチウム水溶液(1 ml)を加え、20分間攪拌した。反応液に2 M塩酸(0.5 ml)および水(6 ml)を加えて析出した結晶をろ取した後、水で洗浄し、化合物I-4(160

mg, 収率72%)を無色結晶として得た。

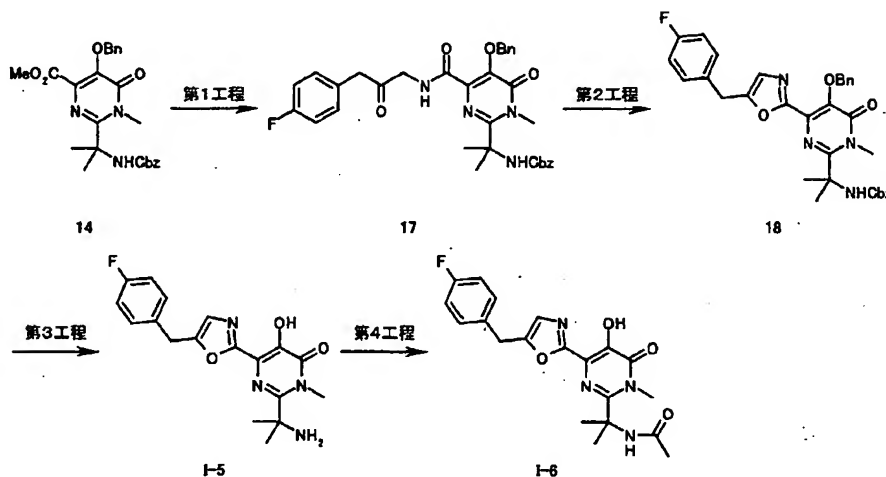
融点: 215–216 °C

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.56 (6H, s), 1.84 (3H, s), 3.54 (3H, s), 4.37 (2H, s), 7.19 (2H, m), 7.41 (2H, m), 8.47 (1H, s), 10.45 (1H, brs).

質量分析 (positive FABMS) : m/z 402 ($M+H$)⁺, 803 ($2M+H$)⁺.

実施例4

[化28]



第1工程

実施例3の第1工程より得られた化合物14を用いて、実施例1の第6工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物17を得た。

第2工程

化合物17を用いて、実施例1の第7工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物18を得た。

第3工程

化合物18を用いて、実施例1の第8工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物I-5を得た。

融点: 213–215 °C 再結晶溶媒: クロロホルム–酢酸エチル

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.71 (6H, s), 3.60 (3H, s), 4.17 (2H, s), 7.18 (2H, m), 7.24 (1H, s), 7.37 (2H, m), 8.42 (2H, brs), 10.67 (1H, brs).

質量分析 (positive FABMS) : m/z 359 ($M+H$)⁺, 717 ($2M+H$)⁺.

第4工程

化合物I-5を用いて、実施例3の第5工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物I-6を得た。

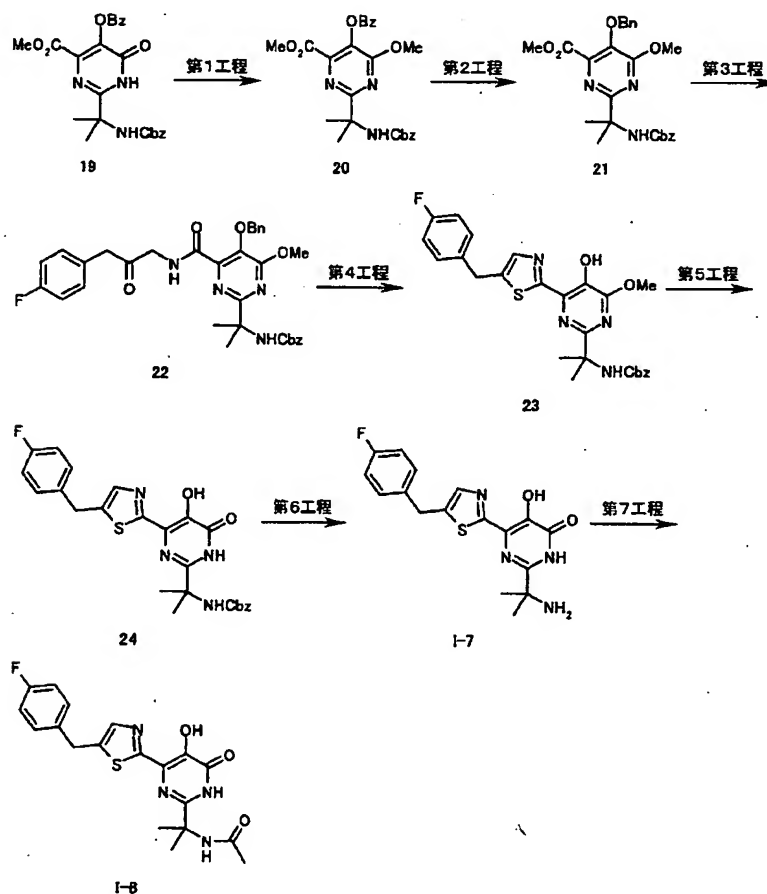
融点: 237–238 °C

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.57 (6H, s), 1.84 (3H, s), 3.52 (3H, s), 4.17 (2H, s), 7.17 (2H, m), 7.17 (1H, s), 7.37 (2H, m), 8.46 (1H, s), 10.46 (1H, brs).

質量分析 (positive FABMS) : m/z 401 ($M+H$)⁺, 801 ($2M+H$)⁺.

実施例5

[化29]



第1工程

特許 (WO 03/035077) 記載の化合物19を用いて、実施例1の第4工程に記載の方

法に準じて反応を行い、化合物20(および化合物9)を得た。

第2工程

化合物20を用いて、実施例1の第5工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物21を得た。

第3工程

化合物21を用いて、実施例1の第6工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物22を得た。

第4工程

化合物22(3.03 g, 5.04 mmol)のトルエン(60 ml)溶液に、室温でローソン試薬(4.09 g, 10.1 mmol)を加え、1時間加熱還流した。反応液に氷冷下、1 M塩酸(50 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水(50 ml)、飽和重曹水(50 ml)および飽和食塩水(50 ml)で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチルで溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することによって、化合物23の粗生成物を得た。この化合物23の粗生成物(1.94 g)、トリエチルアミン(1.40 ml, 10.0 mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(61.5 mg, 0.503 mmol)の塩化メチレン(50 ml)溶液に、室温で無水酢酸(0.940 ml, 9.94 mmol)を加え、24時間攪拌した。反応液に水(50 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水(50 ml)で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル(3:1 v/v)で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することによって、化合物23のアセチル体を得た。この化合物23のアセチル体(1.35 g, 2.45 mmol)のメタノール(20 ml)溶液に、室温で1 M水酸化リチウム水溶液(5 ml)を加え、1時間攪拌した。反応液に2 M塩酸(2 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって、化合物23(1.25 g, 収率49%)を黄色油状物として得た。

第5工程

化合物23(1.25 g, 2.46 mmol)の酢酸(15 ml)溶液に、室温で47 %臭化水素酸を加

え、15時間撹拌した。反応液に水(30 ml)および水酸化ナトリウムを加え、クロロホルムで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって、化合物24(1.20 g, 収率99%)を黄色油状物として得た。

第6工程

化合物24(1.20 g, 2.43 mmol)およびヨウ化ナトリウム(3.00 g, 20.0 mmol)のアセトニトリル(30 ml)溶液に、氷冷下、クロロトリメチルシラン(2.50 ml, 19.7 mmol)を加え、室温で26時間撹拌した。反応液に水(10 ml)、亜硝酸水素ナトリウム水溶液(10 ml)および2 M水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた結晶性の残さをメタノールで洗浄し、化合物I-7(508 mg, 収率58%)を黄色結晶として得た。

融点: 135–137 °C

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.40 (6H, s), 4.23 (2H, s), 7.15 (2H, m), 7.34 (2H, m), 7.79 (1H, s).

質量分析 (positive FABMS): m/z 361 (M+H)⁺, 721 (2M+H)⁺.

第7工程

化合物I-7を用いて、実施例3の第5工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物I-8を得た。

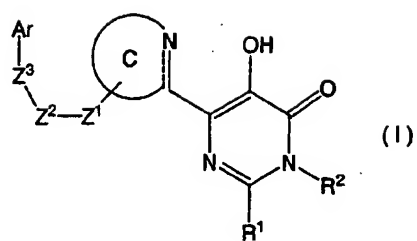
融点: 238–240 °C

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.46 (6H, s), 1.83 (3H, s), 4.27 (2H, s), 7.16 (2H, m), 7.36 (2H, m), 7.89 (1H, s), 8.04 (1H, s), 12.22 (1H, brs).

質量分析 (positive FABMS): m/z 403 (M+H)⁺, 805 (2M+H)⁺.

本発明は、以下の化合物も包含する。該化合物は上記実施例と同様に合成可能である。

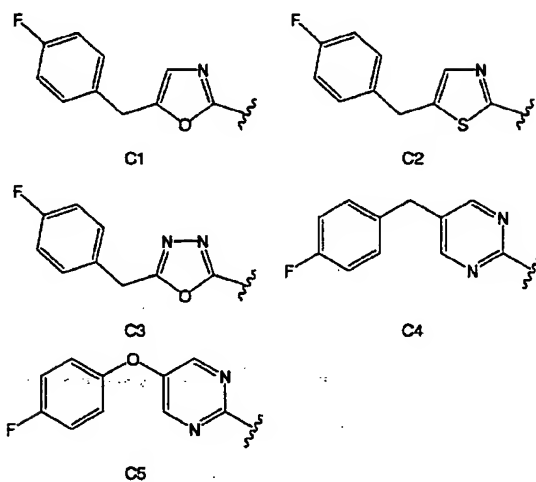
[化30]



R^2 : 水素原子またはメチル

$Ar-Z^3-Z^2-Z^1-C$ 環:

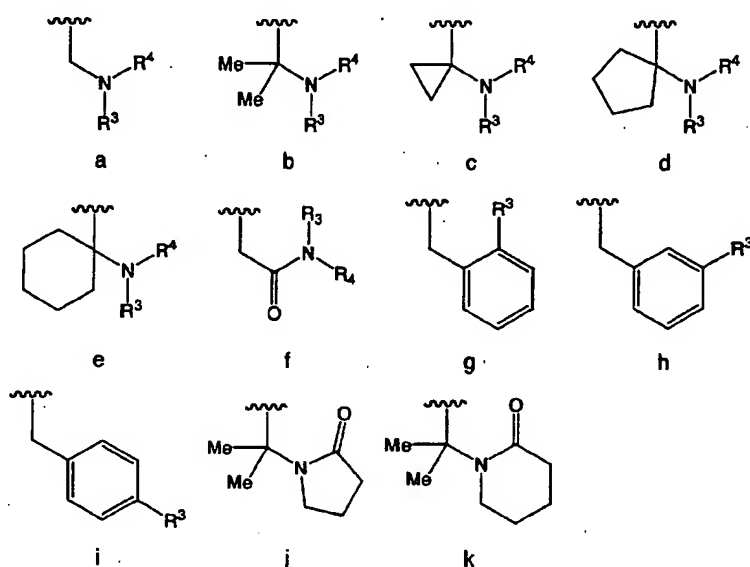
[化31]



R^1 :

R^1 :

[化32]



R³: 水素原子(1)、ヒドロキシ(2)、メトキシ(3)、アミノ(4)、メチルアミノ(5)、ジメチルアミノ(6)、ジエチルアミノ(7)、1-ピロリジノ(8)、1-ピペリジノ(9)、1-モルホリノ(10)、4-メチルピペラジノ(11)、アセチルアミノ(12)、ベンゾイルアミノ(13)、アセチルメチルアミノ(14)、メタンスルホニルアミノ(15)、メチル(16)、ベンジル(17)、ホルミル(18)、アセチル(19)、ベンゾイル(20)、ピリジン-2-カルボニル(21)、ピリジン-3-カルボニル(22)、ピリジン-4-カルボニル(23)、カルバモイル(24)、メチルカルバモイル(25)、ジメチルカルバモイル(26)、ジメチルアミノアセチル(27)、オギザリル(28)、アミノオギザリル(29)、メチルアミノオギザリル(30)、ジメチルアミノオギザリル(31)、4-メチルピペラジノオギザリル(32)、メタンスルホニル(33)、ベンゼンスルホニル(34)

R⁴: 水素原子またはメチル

上記化合物のC環部分、R¹およびR³部分の好ましい組み合わせとしては以下のものが挙げられる。

(1) Ar-Z³-Z²-Z¹-C環がC1の場合

R¹がa、R³は(1)、(16)～(34)。

R¹がb、R³は(16)～(18)、(20)～(34)。

R¹がc、R³は(1)、(16)～(34)。

R¹がd、R³は(1)、(16)～(34)。

R¹がe、R³は(1)、(16)～(34)。

R^1 がf、 R^3 は(1)～(17)。

R^1 がg、 R^3 は(1)～(26)。

R^1 がh、 R^3 は(2)～(26)。

R^1 がi、 R^3 は(2)～(26)。

R^1 はjおよびk。

(2) $Ar-Z^3-Z^2-Z^1$ -C環がC2の場合

R^1 がa、 R^3 は(1)、(16)～(34)。

R^1 がb、 R^3 は(16)～(18)、(20)～(34)。

R^1 がc、 R^3 は(1)、(16)～(34)。

R^1 がd、 R^3 は(1)、(16)～(34)。

R^1 がe、 R^3 は(1)、(16)～(34)。

R^1 がf、 R^3 は(1)～(17)。

R^1 がg、 R^3 は(1)～(26)。

R^1 がh、 R^3 は(2)～(26)。

R^1 がi、 R^3 は(2)～(26)。

R^1 はjおよびk。

(3) $Ar-Z^3-Z^2-Z^1$ -C環がC3の場合

R^1 がa、 R^3 は(1)、(16)～(34)。

R^1 がb、 R^3 は(16)～(18)、(20)～(34)。

R^1 がc、 R^3 は(1)、(16)～(34)。

R^1 がd、 R^3 は(1)、(16)～(34)。

R^1 がe、 R^3 は(1)、(16)～(34)。

R^1 がf、 R^3 は(1)～(17)。

R^1 がg、 R^3 は(1)～(26)。

R^1 がh、 R^3 は(2)～(26)。

R^1 がi、 R^3 は(2)～(26)。

R^1 はjおよびk。

(4) $Ar-Z^3-Z^2-Z^1$ -C環がC4の場合

R^1 が s_a 、 R^3 は(1)、(16)～(34)。

R^1 が s_b 、 R^3 は(16)～(18)、(20)～(34)。

R^1 が s_c 、 R^3 は(1)、(16)～(34)。

R^1 が s_d 、 R^3 は(1)、(16)～(34)。

R^1 が s_e 、 R^3 は(1)、(16)～(34)。

R^1 が s_f 、 R^3 は(1)～(17)。

R^1 が s_g 、 R^3 は(1)～(26)。

R^1 が s_h 、 R^3 は(2)～(26)。

R^1 が s_i 、 R^3 は(2)～(26)。

R^1 はjおよびk。

(5) $Ar-Z^3-Z^2-Z^1-C$ 環がC5の場合

R^1 が s_a 、 R^3 は(1)、(16)～(34)。

R^1 が s_b 、 R^3 は(16)～(18)、(20)～(34)。

R^1 が s_c 、 R^3 は(1)、(16)～(34)。

R^1 が s_d 、 R^3 は(1)、(16)～(34)。

R^1 が s_e 、 R^3 は(1)、(16)～(34)。

R^1 が s_f 、 R^3 は(1)～(17)。

R^1 が s_g 、 R^3 は(1)～(26)。

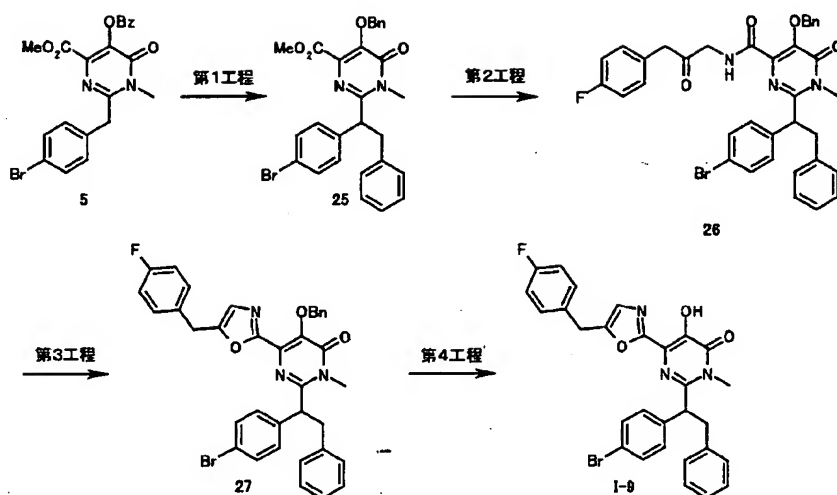
R^1 が s_h 、 R^3 は(2)～(26)。

R^1 が s_i 、 R^3 は(2)～(26)。

R^1 はjおよびk。

実施例6

[化33]



第1工程

実施例1の第4工程より得られた化合物5 (1.65 g, 4.67 mmol)を用いて、実施例1の第5工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物25 (1.57 g, 収率63%)を油状物として得た。

第2工程

化合物25 (1.57 g, 2.94 mmol)を用いて、実施例1の第6工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物26 (1.53 g, 収率78%)を油状物として得た。

第3工程

化合物26 (1.53 g, 2.29 mmol)を用いて、実施例1の第7工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物27 (760 mg, 収率51%)を油状物として得た。

第4工程

化合物27 (760 mg, 1.17 mmol)を用いて、実施例1の第8工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物I-9 (420 mg, 収率63%)を淡黄色結晶として得た。

融点: 179-181 °C 再結晶溶媒: メタノール

NMR (CDCl₃) δ: 3.12 (1H, dd, J=6.5, 13.5Hz), 3.36 (3H, s), 3.72 (1H, dd, J=8.0, 13.5Hz), 4.17-4.21 (3H, m), 6.97 (1H, s), 7.01-7.16 (10H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 7.38-7.42 (2H, m).

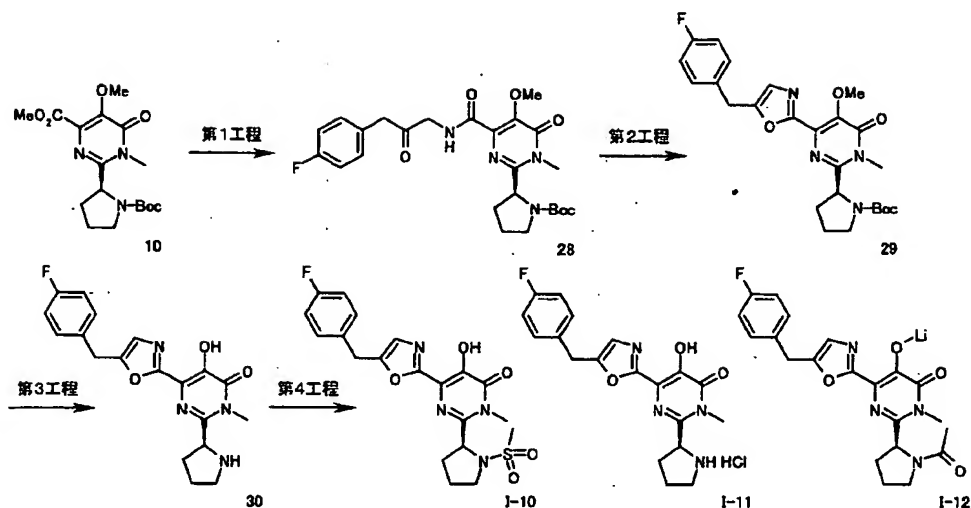
元素分析: C₂₉H₂₂BrFN₃O₃として

計算値 (%): C, 62.15; H, 4.14; N, 7.50; Br, 14.26; F, 3.39.

分析値 (%) : C, 62.13; H, 4.07; N, 7.51; Br, 14.20; F, 3.32.

実施例7

[化34]



第1工程

実施例2の第1工程より得られた化合物10を用いて、実施例1の第6工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物28を無色結晶として得た。

第2工程

化合物28 (1.53 g, 3.04 mmol) のテトラヒドロフラン (16 ml) 懸濁液に、(メキシカルボニルスルファモイル)トリエチルアンモニウム ヒドロキッド (1.09 g, 4.56 mmol) を加え、マイクロウェーブ照射下、150℃で7分間反応した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチルで溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することにより、化合物29 (671 mg, 収率45%) を無色結晶として得た。

第3工程

化合物29 (671 mg, 1.38 mmol) を用いて、実施例1の第8工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物30 (341 mg, 収率67%) を油状物として得た。

第4工程

化合物30 (144 mg, 0.389 mmol) の塩化メチレン (3 ml) 溶液に、氷冷下、トリエチル

アミン(0.163 ml, 1.17 mmol)および塩化メタンスルホニル(0.075 ml, 0.973 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に1N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物をメタノール(1.5 ml)に溶解し、1N 水酸化リチウム水溶液(1 ml)を加え、室温で14時間攪拌した。反応液に1N 塩酸および水を加え、析出した結晶を濾取することにより、化合物I-10(81 mg, 収率46%)を無色結晶として得た。

融点: 155–157 °C 再結晶溶媒: ジエチルエーテル

NMR (CDCl₃) δ: 1.89–1.97 (1H, m), 2.06–2.15 (2H, m), 2.39–2.52 (1H, m), 2.85 (3H, s), 3.59–3.66 (2H, m), 3.61 (3H, s), 4.06–4.08 (2H, m), 5.15–5.18 (1H, m), 6.99 (1H, brs), 7.00–7.06 (2H, m), 7.18–7.22 (2H, m).

元素分析: C₂₀H₂₁FN₄O₅S(H₂O)_{0.1}として

計算値(%): C, 53.35; H, 4.75; N, 12.44; S, 7.12; F, 4.22.

分析値(%): C, 53.50; H, 5.01; N, 11.85; S, 6.62; F, 3.96.

質量分析(positive FABMS): m/z 499 (M+H)⁺.

同様にして、化合物I-11およびI-12を得た。

化合物I-11

融点: 234–236 °C 再結晶溶媒: 酢酸エチル

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.93–2.19 (3H, m), 2.33–2.45 (1H, m), 3.20–3.51 (2H, m), 3.52 (3H, s), 4.16 (2H, s), 4.90–4.97 (1H, m), 7.15–7.20 (2H, m), 7.20 (1H, s), 7.34–7.39 (2H, m), 8.79 (1H, bs), 10.10 (1H, bs).

元素分析: C₁₉H₁₉FN₄O₃(HCl)(H₂O)_{1.8}として

計算値(%): C, 48.34; H, 5.30; N, 11.87; Cl, 13.52; F, 4.02.

分析値(%): C, 47.60; H, 4.65; N, 11.49; Cl, 13.33; F, 4.44.

質量分析(positive FABMS): m/z 371 (M+H)⁺, 741 (2M+H)⁺.

化合物I-12

融点: 300 °C以上 再結晶溶媒: メタノール–水

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.82–2.06 (3H, m), 1.88 (3H, s), 2.10–2.27 (1H, m), 3.43

(3H, s), 3.47–3.66 (2H, m), 4.03 (2H, s), 4.98–5.00 (1H, m), 6.82 (1H, s),
7.11–7.17 (2H, m), 7.32–7.38 (2H, m).

元素分析: $C_{21}H_{20}FLiNO_4(H_2O)_{0.9}(MeOH)_{0.9}$ として

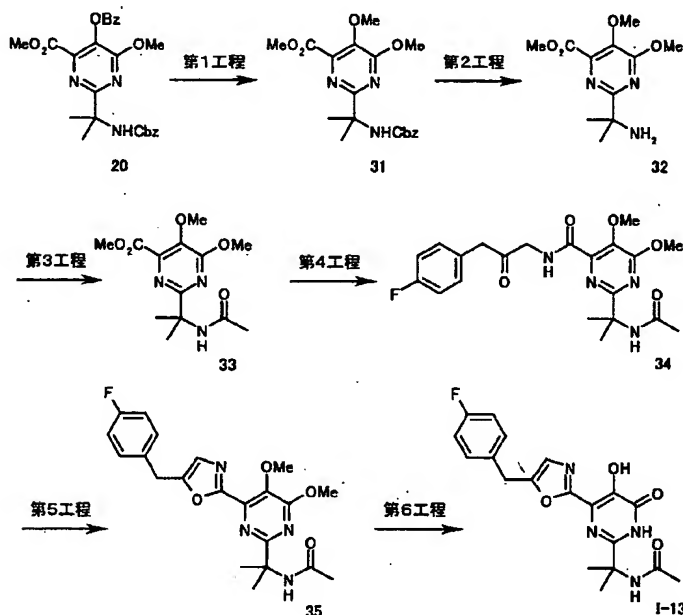
計算値 (%): C, 54.43; H, 5.76; N, 11.59; Li, 1.44; F, 3.93.

分析値 (%): C, 54.03; H, 4.83; N, 11.61; Li, 1.52; F, 3.98.

質量分析 (positive FABMS): m/z 419 (M+H)⁺, 425 (M+Li)⁺, 843 (2M+Li)⁺.

実施例8

[化35]



第1工程

実施例5の第1工程より得られた化合物20 (25.70 g, 53.60 mmol)を用いて、実施例2の第1工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物31 (20.80 g, 収率98%)を淡黄色油状物として得た。

第2工程

化合物31 (9.98 g, 25.6 mmol) のメタノール (200 ml) 溶液に、氷冷下、10%パラジウム-炭素 (1.0 g) を加え、1気圧の水素雰囲気下で3時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下留去することによって、化合物32 (6.27 g, 収率96%) を無色油状物として得た。

第3工程

化合物32を用いて、実施例3の第5工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物33を粗生成物として得た。

第4工程

化合物33の粗生成物を用いて、実施例1の第6工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物34を薄褐色結晶として得た。

第5工程

化合物34 (845 mg, 1.95 mmol)を用いて、実施例1の第7工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物35 (121 mg, 収率15%)を油状物として得た。

第6工程

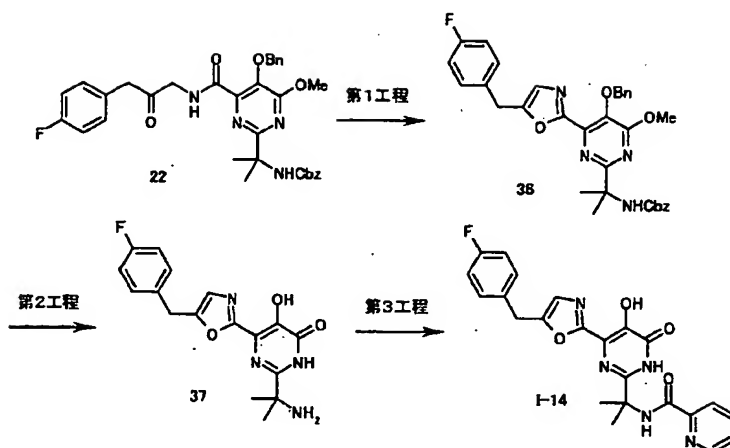
化合物35 (119 mg, 0.287 mmol)を塩化メチレン (25 ml)に溶解し、塩化アルミニウム (1.72 g, 12.9 mmol)を加え、室温で20時間反応した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物をアセトン-ジイソプロピルエーテルから再結晶を行い、化合物I-13 (34 mg, 収率31%)を薄褐色結晶として得た。

融点: 118–120 °C 再結晶溶媒: アセトン-ジイソプロピルエーテル

NMR (CDCl₃) δ : 1.72 (6H, s), 2.01 (3H, s), 4.11 (2H, s), 6.73 (1H, brs), 6.87 (1H, s), 7.02–7.08 (2H, m), 7.24–7.29 (2H, m), 12.30 (1H, brs).

実施例9

[化36]



第1工程

実施例5の第3工程より得られた化合物22 (2.10 g, 3.59 mmol)を用いて、実施例1の第7工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物36 (233 mg, 収率12%)を油状物として得た。

第2工程

化合物36 (233 mg, 0.399 mmol)を用いて、実施例1の第8工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物37 (34 mg, 収率25%)を油状物として得た。

第3工程

2-ピコリン酸 (13.1 mg, 0.106 mmol), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (17.0 mg, 0.126 mmol) および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (24.2 mg, 0.126 mmol) の塩化メチレン (1.0 ml) 溶液に、室温でジイソプロピルエチルアミン (0.0219 ml, 0.126 mmol) を加え、30分間攪拌した。この反応液を、氷冷下、化合物37 (33.3 mg, 0.0967 mmol) の塩化メチレン (0.5 ml) 溶液に加え、室温で1時間攪拌した。反応液に0.5N塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物をメタノール-ジエチルエーテルから再結晶することにより、化合物I-14 (25.3 mg, 収率58%)を淡黄色結晶として得た。

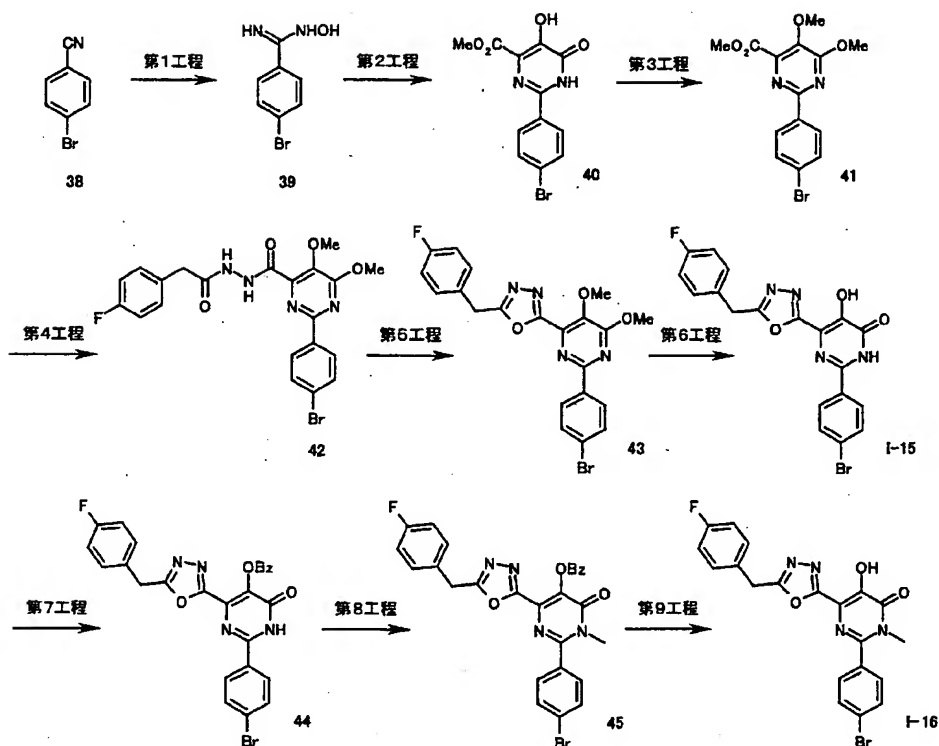
融点: 205–207 °C 再結晶溶媒: メタノール-ジエチルエーテル

NMR (CDCl₃) δ : 1.74 (6H, s), 2.01 (3H, s), 3.69 (3H, s), 4.18 (2H, s), 6.11 (1H,

brs), 6.70–7.06 (2H, m), 7.19–7.23 (2H, m), 7.62 (1H, s).

実施例10

[化37]



第1工程

4-ブロモベンゾニトリル(51.44 g, 282.6 mmol)を用いて、実施例1の第1工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物39(60.38 g, 収率99%)を無色結晶として得た。

第2工程

化合物39(60.38 g, 280.8 mmol)を用いて、実施例1の第2工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物40(54.25 g, 収率59%)を薄褐色結晶として得た。

第3工程

化合物40(54.25 g, 166.9 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(550 ml)溶液に、室温で炭酸カリウム(69.19 g, 500.6 mmol)およびヨウ化メチル(32.0 ml, 514 mmol)を加え、18時間攪拌した。さらに、80℃で1時間攪拌した後、反応液に氷冷下、水(200 ml)および2 N塩酸(200 ml)を加え、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を飽和重曹

水(100 ml), 水(100 ml)および飽和食塩水で洗浄した後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル(2:1 v/v)で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することによって, 化合物41(33.2 g, 収率56%)を淡黄色結晶として得た。

第4工程

化合物41(15.00 g, 42.47 mmol)を用いて, 実施例2の第2工程に記載の方法に準じて反応を行い, 化合物42(10.96 g)を粗生成物として得た。

第5工程

化合物42(10.94 g)の粗生成物を用いて, 実施例2の第3工程に記載の方法に準じて反応を行い, 化合物43(6.11 g)を無色結晶として得た。

第6工程

化合物43(2.0 g, 4.24 mmol)を用いて, 実施例1の第8工程に記載の方法に準じて反応を行い, 化合物I-15(2.5 g)を粗生成物として得た。これをメタノールで洗浄することにより, 化合物I-15(94 mg)を無色結晶として得た。

融点:> 250 °C 再結晶溶媒:メタノール

NMR (DMSO-d₆) δ: 4.45 (2H, s), 7.22-7.28 (2H, m), 7.45-7.49 (2H, m), 7.79 (2H, d, J=9.2 Hz), 8.03 (2H, d, J=9.2 Hz).

元素分析: C₁₉H₁₂BrFN₄O₃(H₂O)_{0.2} として

計算値(%): C, 51.07; H, 2.80; N, 12.54; Br, 17.88; F, 4.25.

分析値(%): C, 51.13; H, 2.71; N, 12.63; Br, 17.81; F, 4.04.

第7工程

化合物I-15(2.5 g)の粗生成物を用いて, 実施例1の第3工程に記載の方法に準じて反応を行い, 化合物44(2.01 g)を無色結晶として得た。

第8工程

化合物44(1.98 g, 3.62 mmol)を用いて, 実施例1の第4工程に記載の方法に準じて反応を行い, 化合物45(232 mg, 収率11%)を無色結晶として得た。

第9工程

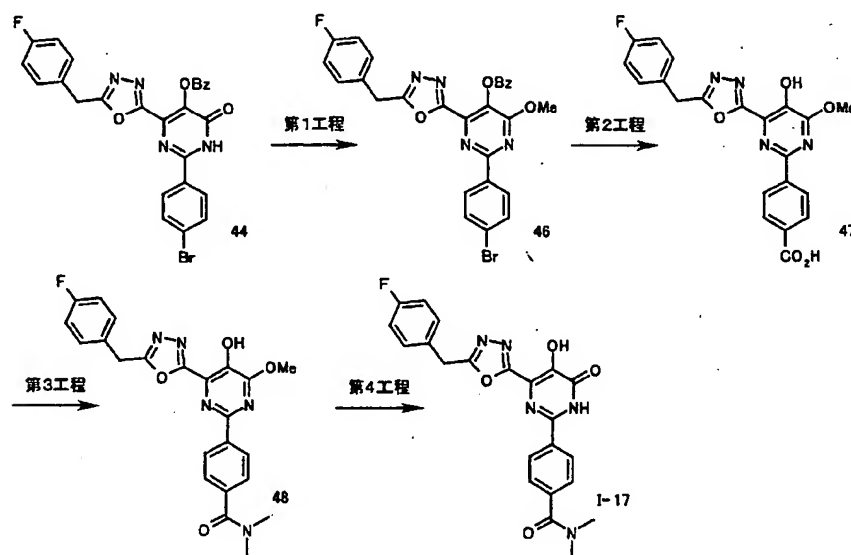
化合物45(80 mg, 0.14 mmol)の1,4-ジオキサン(3 ml)溶液に, 1N 水酸化ナトリウム水溶液(0.5 ml)を加え, 100℃で1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え, 酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄した後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物をエタノールから再結晶することにより, 化合物I-16(29 mg, 収率44%)を無色結晶として得た。

融点: 143-153 °C 再結晶溶媒: エタノール

NMR (DMSO-d₆) δ : 4.34 (2H, s), 7.10-7.22 (2H, m), 7.31-7.42 (2H, m), 7.49-7.57 (2H, m), 7.66-7.75 (2H, m).

実施例11

[化38]



第1工程

実施例10の第7工程より得られた化合物44(1.98 g, 3.62 mmol)を用いて, 実施例10の第8工程に記載の方法に準じて反応を行い, 化合物46(940 mg, 収率46%)を無色結晶として得た。

第2工程

化合物46(660 mg, 1.17 mmol), 酢酸パラジウム(II)(53 mg, 0.23 mmol) および1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(121 mg, 0.29 mmol)のジメチルスルホキシド(8

ml)懸濁液に、室温でトリエチルアミン(1.64 ml, 11.7 mmol)および水(2 ml)を順次加え、1気圧の一酸化炭素雰囲気下、室温で1時間、70℃で17時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物を酢酸エチルおよびメタノールで洗浄することにより、化合物47(381 mg, 収率77%)を無色結晶として得た。

第3工程

化合物47(380 mg, 0.90 mmol)を用いて、実施例9の第3工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物48(115 mg, 収率28%)を無色結晶として得た。

第4工程

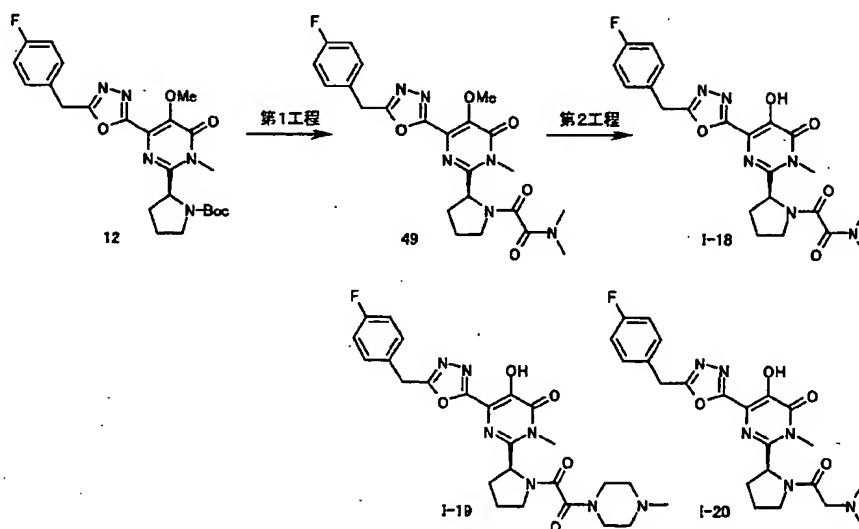
化合物48(110 mg, 0.25 mmol)を用いて、実施例1の第8工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物I-17(25 mg, 収率23%)を淡黄色結晶として得た。

融点: 211–213 °C 再結晶溶媒: 酢酸エチル–ヘキサン

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.92 (3H, s), 3.01 (3H, s), 4.41 (2H, s), 7.18–7.24 (2H, m), 7.41–7.45 (2H, m), 7.54 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 8.09 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 8.19–8.26 (1H, m).

実施例12

[化39]



第1工程

実施例2の第3工程より得られた化合物12を用いて、実施例2の第4工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物49を粗生成物として得た。

第2工程

化合物49の粗生成物を用いて、実施例2の第5工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物I-18を粗生成物として得た。これをイソプロパノールから再結晶することにより、化合物I-18を無色結晶として得た。

融点: 252-255 °C 再結晶溶媒: イソプロパノール

NMR (CDCl₃) δ : 1.91-2.26 (3H, m), 2.36-2.49 (1H, m), 2.67 (3H, s), 2.90 (3H, s), 3.61-3.84 (2H, m), 3.73 (3H, s), 4.21 (1H, d, J = 16.2 Hz), 4.38 (1H, d, J = 16.2 Hz), 5.14-5.18 (1H, m), 7.05-7.11 (2H, m), 7.26-7.32 (2H, m), 9.45 (1H, brs).

質量分析 (positive FABMS): m/z 471 (M+H)⁺, 941 (2M+H)⁺.

同様にして、化合物I-19およびI-20を得た。

化合物I-19

融点: 194-196 °C 再結晶溶媒: イソプロパノール-ジエチルエーテル

NMR (CDCl₃) δ : 1.95-2.43 (8H, m), 2.33 (3H, s), 3.45-3.87 (6H, m), 3.73 (3H, s), 4.32 (2H, s), 5.15-5.19 (1H, m), 7.03-7.09 (2H, m), 7.33-7.37 (2H, m).

質量分析 (positive FABMS): m/z 526 (M+H)⁺.

化合物I-20

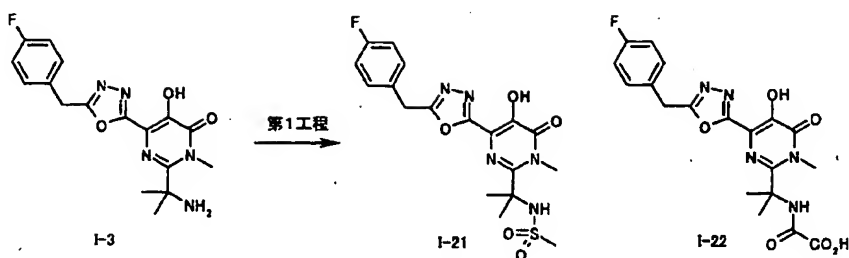
融点: 108-110 °C 再結晶溶媒: イソプロパノール-ジエチルエーテル

NMR (CDCl₃) δ : 1.90-2.35 (4H, m), 2.28 (6H, s), 3.14 (2H, d, J = 6.6 Hz), 3.66-3.90 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.28 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.14-5.17 (1H, m), 7.04-7.09 (2H, m), 7.30-7.34 (2H, m).

質量分析 (positive FABMS): m/z 457 (M+H)⁺, 913 (2M+H)⁺.

実施例13

[化40]



第1工程

実施例3の第4工程より得られた化合物I-3を用いて、実施例3の第5工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物I-21を無色結晶として得た。

融点: 236–239 °C 再結晶溶媒: 酢酸エチル

NMR (CDCl₃) δ : 1.79 (6H, s), 3.03 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.30 (2H, s), 7.03–7.08 (2H, m), 7.33–7.36 (2H, m), 7.51 (1H, s).

質量分析 (positive FABMS): m/z 438 (M+H)⁺, 875 (2M+H)⁺.

同様にして、化合物I-22を得た。

化合物I-22

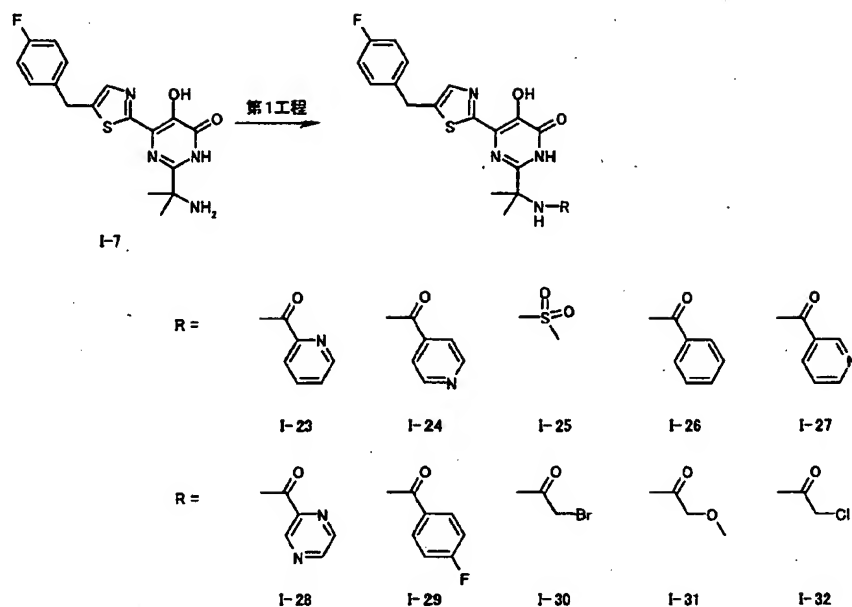
融点: 236–239 °C 再結晶溶媒: メタノール–水

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.64 (6H, s), 3.52 (3H, s), 4.38 (2H, s), 7.16–7.22 (2H, m), 7.40–7.44 (2H, m), 9.38 (1H, s), 10.65 (1H, brs).

質量分析 (positive FABMS): m/z 432 (M+H)⁺, 863 (2M+H)⁺.

実施例14

[化41]



第1工程

実施例5の第6工程より得られた化合物I-7を用いて、実施例9の第3工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物I-23を淡黄色結晶として得た。

融点:> 300 °C 再結晶溶媒:テトラヒドロフラン-メタノール

NMR (CDCl₃) δ : 1.84 (6H, s), 4.20 (2H, s), 7.01–7.07 (2H, m), 7.21–7.27 (2H, m), 7.47–7.51 (1H, m), 7.87–7.93 (1H, m), 8.19 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.54 (1H, d, J=4.5 Hz), 8.64 (1H, s), 11.40 (1H, brs).

元素分析:C₂₃H₂₀F₅N₃O₃Sとして

計算値 (%) : C, 59.34; H, 4.33; N, 15.04; F, 4.08; S, 6.81.

分析値 (%) : C, 59.15; H, 4.14; N, 14.78; F, 3.88; S, 6.80.

質量分析(positive FABMS) : m/z 466 (M+H)⁺, 931 (2M+H)⁺.

同様に、化合物I-24–I-32を得た。

化合物I-24

融点:245–248 °C 再結晶溶媒:メタノール-ジイソプロピルエーテル

NMR (CDCl₃) δ : 1.79 (6H, s), 4.21 (2H, s), 7.05 (2H, t, J=8.4 Hz), 7.22–7.26 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.83 (2H, d, J=6.0 Hz), 8.65 (2H, d, J=6.3 Hz), 12.94 (1H, brs).

質量分析 (positive FABMS) : m/z 466 ($M+H$)⁺, 931 ($2M+H$)⁺.

化合物I-25

融点: 134–136 °C 再結晶溶媒: メタノール–ジイソプロピルエーテル

NMR (CDCl₃) δ : 1.76 (6H, s), 3.05 (3H, s), 4.18 (2H, s), 6.17 (1H, s), 7.00–7.06 (2H, m), 7.18–7.26 (2H, m), 7.62 (1H, s), 11.95 (1H, brs).

質量分析 (positive FABMS) : m/z 439 ($M+H$)⁺.

化合物I-26

融点: 281–283 °C 再結晶溶媒: メタノール–ジイソプロピルエーテル

NMR (CDCl₃) δ : 1.80 (6H, s), 4.20 (2H, s), 7.05 (2H, t, $J=8.4$ Hz), 7.15–7.24 (2H, m), 7.30–7.34 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.90 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 12.60 (1H, brs).

元素分析: C₂₄H₂₁FN₄O₃Sとして

計算値 (%) : C, 62.06; H, 4.56; N, 12.06; F, 4.09; S, 6.90.

分析値 (%) : C, 61.77; H, 4.45; N, 11.97; F, 3.96; S, 6.93.

質量分析 (positive FABMS) : m/z 465 ($M+H$)⁺, 929 ($2M+H$)⁺.

化合物I-27

融点: 250–251 °C 再結晶溶媒: メタノール–ジイソプロピルエーテル

NMR (CDCl₃) δ : 1.78 (6H, s), 4.20 (2H, s), 7.05 (2H, t, $J=8.7$ Hz), 7.21–7.26 (2H, m), 7.63 (1H, s), 7.75 (1H, s), 8.31 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.54 (1H, d, $J=4.2$ Hz), 12.93 (1H, brs).

質量分析 (positive FABMS) : m/z 466 ($M+H$)⁺, 931 ($2M+H$)⁺.

化合物I-28

融点: 293 °C 再結晶溶媒: メタノール–ジイソプロピルエーテル

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.71 (6H, s), 4.31 (2H, s), 7.20 (2H, d, $J=8.70$ Hz), 7.38–7.42 (2H, m), 7.93 (1H, s), 8.70 (1H, m), 8.94 (1H, d, $J=2.70$ Hz), 9.14–9.17 (2H, m), 12.80 (1H, brs).

化合物I-29

融点: 288–290 °C 再結晶溶媒: メタノール–ジイソプロピルエーテル

NMR (CDCl₃) δ : 1.77 (6H, s), 4.21 (2H, s), 6.96 (2H, t, $J=8.70$ Hz), 7.02–7.13

(2H, m), 7.13 (1H, s), 7.22–7.26 (1H, m), 7.65 (1H, s), 7.92 (2H, dd, $J=8.70$ Hz, 5.40 Hz), 12.80 (1H, brs).

元素分析: $C_{24}H_{20}F_2N_4O_3S$ として

計算値 (%): C, 59.74; H, 4.18; N, 11.61; F, 7.87; S, 6.65.

分析値 (%): C, 59.81; H, 4.33; N, 11.42; F, 7.52; S, 6.38.

質量分析 (positive FABMS): m/z 483 ($M+H$)⁺, 965 ($2M+H$)⁺.

化合物I-30

融点: 208 °C 再結晶溶媒: メタノール–ジイソプロピルエーテル

NMR (CDCl₃) δ : 1.74 (3H, s), 1.76 (3H, s), 3.90 (1H, s), 4.14 (1H, s), 4.19 (2H, s), 7.02 (2H, m), 7.16 (2H, m), 7.70 (2H, s), 12.40 (1H, brs).

質量分析 (positive FABMS): m/z 481 ($M+H$)⁺.

化合物I-31

融点: 258–260 °C 再結晶溶媒: メタノール–ジイソプロピルエーテル

NMR (CDCl₃) δ : 1.73 (6H, s), 3.42 (3H, s), 3.89 (2H, s), 4.19 (2H, s), 7.01–7.08 (2H, m), 7.20–7.24 (2H, m), 7.63 (1H, s), 11.60 (1H, brs).

質量分析 (positive FABMS): m/z 433 ($M+H$)⁺, 865 ($2M+H$)⁺.

化合物I-32

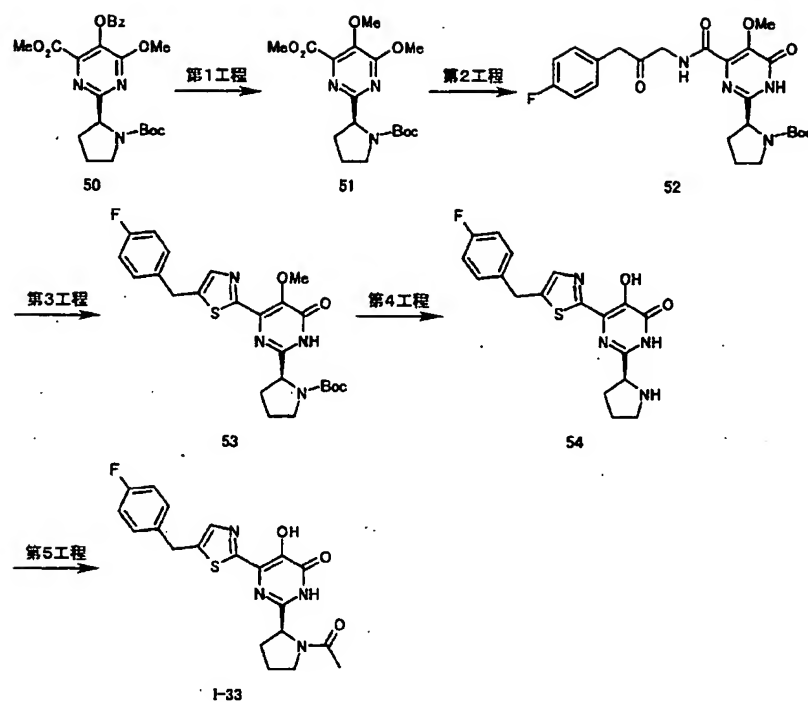
融点: 114–116 °C 再結晶溶媒: メタノール

NMR (CDCl₃) δ : 1.76 (6H, s), 4.08 (2H, s), 4.19 (2H, s), 7.03 (2H, t, $J=8.71$ Hz), 7.20–7.24 (2H, m), 7.62 (1H, s), 7.72 (1H, s), 12.54 (1H, brs).

質量分析 (positive FABMS): m/z 437 ($M+H$)⁺, 873 ($2M+H$)⁺.

実施例15

[化42]



第1工程

特許(WO 03/035077)記載の方法に準じて合成した化合物50を用いて、実施例2の第1工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物51を粗生成物として得た。

第2工程

化合物51の粗生成物を用いて、実施例1の第6工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物52を粗生成物として得た。

第3工程

化合物52の粗生成物を用いて、実施例5の第4工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物53を粗生成物として得た。

第4工程

化合物53の粗生成物を用いて、実施例1の第8工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物54を粗生成物として得た。

第5工程

化合物54の粗生成物を用いて、実施例3の第5工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物I-33を淡黄色結晶として得た。

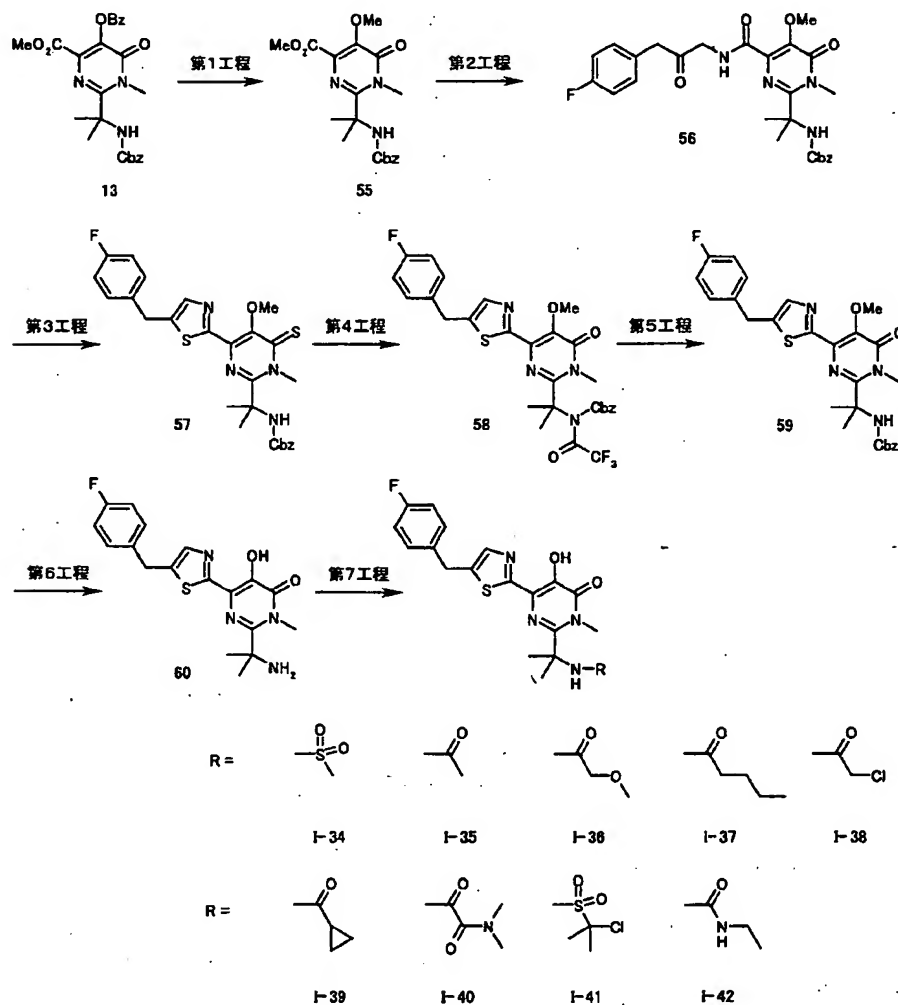
融点: 138–140 °C 再結晶溶媒: 酢酸エチル–ジエチルエーテル

NMR (CDCl₃) δ : 1.90–2.30 (3H, m), 2.14 (3H, s), 2.85–2.95 (1H, m), 3.46–3.58 (2H, m), 4.18 (2H, s), 5.06–5.09 (1H, m), 7.01–7.06 (2H, m), 7.19–7.24 (2H, m), 7.63 (1H, s).

質量分析 (positive FABMS): m/z 415 (M+H)⁺, 437 (M+Na)⁺.

実施例16

[化43]



第1工程

特許(WO 03/035077)記載の化合物13を用いて、実施例2の第1工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物55を得た。

第2工程

化合物55を用いて、実施例1の第6工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物56を得た。

第3工程

化合物56 (1.27 g, 2.42 mmol) のトルエン溶液に、室温でローソン試薬 (1.96 g, 4.84 mmol) を加え、1.5時間加熱還流した。反応液を氷冷下、1N 塩酸 (25 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル (1:1 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することによって、化合物57 (615 mg) および化合物59 (338 mg) を粗生成物として得た。

第4工程

化合物57の粗生成物 (542 mg) のアセトニトリル溶液に、室温でトリフルオロ酢酸無水物 (2.8 ml, 20.2 mmol) を加え、80 °Cで45分間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、10%炭酸ナトリウム水溶液 (30 ml) を加え、10分間攪拌し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって化合物58の粗生成物を得た。

第5工程

化合物58の粗生成物のメタノール (20 ml) 懸濁液に、室温で1N 水酸化リチウム水溶液 (2 ml) を加え、5分間攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチルで溶出して得られた目的物の分画を減圧下留去することによって、化合物59 (348 mg) を黄色油状物として得た (合計686 mg, 通算収率 54%)。

第6工程

化合物59 (349 mg, 0.667 mmol) を用いて、実施例1の第8工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物60 (150 mg, 収率60%) を得た。

第7工程

化合物60(150 mg, 0.401 mmol)を用いて、実施例3の第5工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物I-34(86 mg, 収率47%)を淡黄色結晶として得た。

融点:137–139 °C 再結晶溶媒:メタノール–イソプロパノール

NMR (CDCl₃) δ: 1.83 (6H, s), 3.06 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.17 (2H, s), 5.06 (1H, s), 7.00–7.06 (2H, m), 7.20–7.23 (2H, m), 7.61 (1H, s).

元素分析: C₁₉H₂₁FN₄O₄S(H₂O)_{0.4} (MeOH)_{0.6} として

計算値 (%): C, 49.15; H, 5.09; N, 11.70; S, 13.39; F, 3.97.

分析値 (%): C, 49.14; H, 5.09; N, 11.50; S, 13.50; F, 3.83.

同様にして、化合物I-35–I-42を得た。

化合物I-35

融点:205–207 °C 再結晶溶媒:メタノール–ジエチルエーテル

NMR (CDCl₃) δ: 1.74 (6H, s), 2.01 (3H, s), 3.69 (3H, s), 4.18 (2H, s), 6.11 (1H, brs), 6.70–7.06 (2H, m), 7.19–7.23 (2H, m), 7.62 (1H, s).

化合物I-36

融点:200–201 °C 再結晶溶媒:メタノール–イソプロパノール

NMR (CDCl₃) δ: 1.78 (6H, s), 3.41 (3H, s), 3.66 (3H, s), 3.84 (2H, s), 4.18 (2H, s), 7.00–7.05 (2H, m), 7.20–7.23 (2H, m), 7.63 (1H, s).

元素分析: C₂₁H₂₃FN₄O₄S(H₂O)_{0.8} として

計算値 (%): C, 54.72; H, 5.38; N, 12.16; S, 6.96; F, 4.12.

分析値 (%): C, 54.67; H, 5.54; N, 12.17; S, 7.13; F, 4.01.

化合物I-37

融点:271–274 °C 再結晶溶媒:メタノール–イソプロパノール

NMR (CDCl₃) δ: 0.93 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.57–1.66 (4H, m), 1.73 (6H, s), 2.16 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.67 (3H, s), 4.17 (2H, s), 5.92 (1H, s), 7.00–7.05 (2H, m), 7.21–7.22 (2H, m), 7.60 (1H, s).

元素分析: C₂₃H₂₇FN₄O₃S(H₂O)_{1.0} として

計算値 (%): C, 57.97; H, 6.13; N, 11.76; S, 6.73; F, 3.99.

分析値 (%) : C, 57.87; H, 5.48; N, 11.91; S, 6.75; F, 3.80.

化合物I-38

融点: 224–227 °C 再結晶溶媒: メタノール–イソプロパノール

NMR (CDCl₃) δ : 1.83 (6H, s), 3.67 (3H, s), 4.03 (2H, s), 4.18 (2H, s), 7.00–7.06 (2H, m), 7.19–7.24 (2H, m), 7.61 (1H, s), 7.73 (1H, bs).

質量分析 (positive FABMS) : m/z 451 (M+H)⁺, 901 (2M+H)⁺.

化合物I-39

融点: 261–262 °C 再結晶溶媒: メタノール–イソプロパノール

NMR (CDCl₃) δ : 0.71–0.76 (2H, m), 0.87–0.92 (2H, m), 1.32–1.39 (1H, m), 1.73 (6H, s), 3.69 (3H, s), 4.16 (2H, s), 6.05 (1H, s), 6.99–7.05 (2H, m), 7.17–7.21 (2H, m), 7.59 (1H, s).

元素分析: C₂₂H₂₃FN₄O₃Sとして

計算値 (%) : C, 59.71; H, 5.24; N, 12.66; S, 7.25; F, 4.29.

分析値 (%) : C, 59.59; H, 5.26; N, 12.62; S, 7.24; F, 4.12.

化合物I-40

融点: 226–227 °C 再結晶溶媒: メタノール–イソプロパノール

NMR (CDCl₃) δ : 1.76 (6H, s), 3.02 (3H, s), 3.34 (3H, s), 3.64 (3H, s), 4.18 (2H, s), 7.00–7.05 (2H, m), 7.18–7.23 (2H, m), 7.61 (1H, s), 7.88 (1H, bs).

元素分析: C₂₂H₂₄FN₅O₄S(HCl) (H₂O)_{0.1}として

計算値 (%) : C, 54.55; H, 5.18; N, 14.46; S, 6.62; Cl, 0.73; F, 3.92.

分析値 (%) : C, 54.56; H, 5.03; N, 14.34; S, 6.61; Cl, 0.55; F, 3.74.

化合物I-41

融点: 185–188 °C 再結晶溶媒: メタノール–イソプロパノール

NMR (CDCl₃) δ : 1.95 (6H, s), 3.85 (3H, s), 4.17 (2H, s), 5.66 (1H, s), 7.00–7.06 (2H, m), 7.19–7.22 (2H, m), 7.60 (1H, s).

質量分析 (positive FABMS) : m/z 515 (M+H)⁺.

化合物I-42

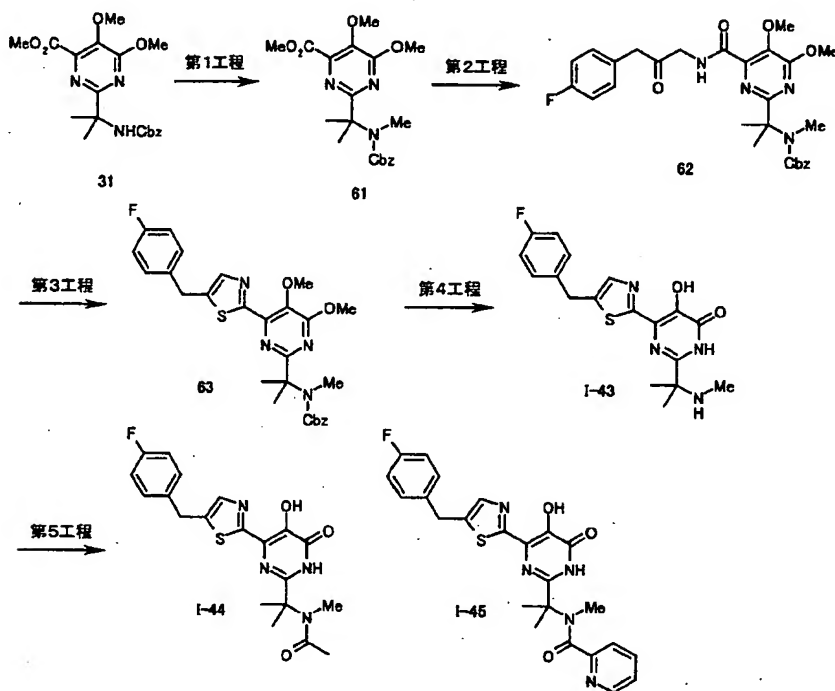
融点: 240–241 °C 再結晶溶媒: メタノール–ジエチルエーテル

NMR (CDCl₃) δ : 1.06 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.70 (6H, s), 3.13 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.77 (3H, s), 4.17 (2H, s), 4.99 (1H, bs), 7.00–7.06 (2H, m), 7.18–7.22 (2H, m), 7.59 (1H, s).

質量分析 (positive FABMS) : m/z 446 (M+H)⁺, 891 (2M+H)⁺.

実施例17

[化44]



第1工程

水素化ナトリウム(60% オイルサスペンション, 1.54 g, 38.5 mmol)のジメチルホルムアミド-テトラヒドロフラン(1:10, v/v, 50 ml)の懸濁液に, 室温で, 実施例8の第1工程より得られた化合物31(3.00 g, 7.70 mmol)のジメチルホルムアミド-テトラヒドロフラン溶液(1:10, v/v, 10 ml)およびヨウ化メチル(15 ml, 241 mmol)を加え, 70℃で2時間加熱還流した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(70 ml)を加え, 酢酸エチル(70 ml)で3回抽出した。抽出液を水(100 ml)で洗浄した後, 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって, 化合物61(2.59 g, 収率83%)を黄色油状物として得た。

第2工程

化合物61 (2.40 g, 6.16 mmol)を用いて、実施例5の第3工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物62を粗生成物として得た。

第3工程

化合物62の粗生成物を用いて、実施例5の第4工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物63 (2.27 g, 収率69%)を褐色油状物として得た。

第4工程

化合物63 (2.27 g, 4.23 mmol)およびヨウ化ナトリウム (15.9 g, 106 mmol) のアセトニトリル (70 ml) 溶液に、氷冷下、クロロトリメチルシラン (13.5 ml, 106 mmol) を加えて90℃で6時間加熱還流した。反応液に10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) を加え、2N水酸化ナトリウム水溶液でpHを7.1に調整した。クロロホルム (70 ml) で3回抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物をメタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶することにより、化合物I-43 (917 mg, 収率58%) を黄色結晶として得た。

融点: 120–124 °C 再結晶溶媒: メタノール-クロロホルム

NMR (CDCl₃) δ : 1.54 (6H, s), 2.36 (3H, s), 4.18 (2H, s), 7.03 (2H, t, J=8.71 Hz), 7.20–7.24 (2H, m), 7.60 (1H, s).

質量分析 (positive FABMS): m/z 375 (M+H)⁺, 749 (2M+H)⁺.

第5工程

化合物I-43 (183 mg, 0.397 mmol)を用いて、実施例3の第5工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物I-44 (126 mg, 収率76%) を淡黄色結晶として得た。

融点: 230 °C 再結晶溶媒: メタノール-ジイソプロピルエーテル

NMR (CDCl₃) δ : 1.60 (6H, s), 2.09 (3H, s), 3.17 (3H, s), 4.18 (2H, s), 7.03 (2H, t, J=8.70 Hz), 7.19–7.23 (2H, m), 7.59 (1H, s), 11.88 (1H, brs).

質量分析 (positive FABMS): m/z 417 (M+H)⁺, 833 (2M+H)⁺.

同様にして、化合物I-45を得た。

化合物I-45

融点: 245 °C 再結晶溶媒: メタノール-ジイソプロピルエーテル

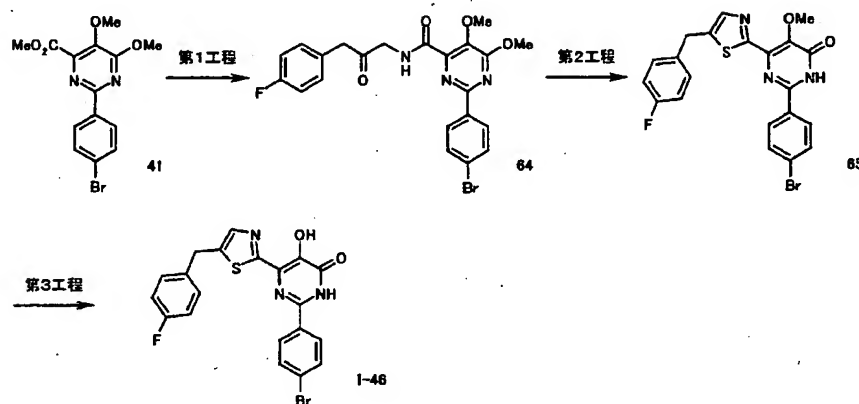
NMR (CDCl₃) δ : 1.76 (6H, s), 3.12 (3H, s), 4.19 (2H, s), 7.20–7.24 (2H, m), 7.32

−7.36 (2H, m), 7.60–7.65 (2H, m), 7.74–7.78 (1H, m), 11.60 (1H, brs).

質量分析 (positive FABMS) : m/z 480 ($M+H$)⁺, 959 ($2M+H$)⁺.

実施例18

[化45]



第1工程

実施例10の第3工程より得られた化合物41を用いて、実施例1の第6工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物64を粗生成物として得た。

第2工程

化合物64の粗生成物を用いて、実施例5の第4工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物65を得た。

第3工程

化合物65 (100 mg, 0.212 mmol)を用いて、実施例1の第8工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物I-46 (67.7 mg, 収率70%)を無色結晶として得た。

融点:> 300 °C 再結晶溶媒:メタノール

NMR (DMSO- d_6) δ : 4.28 (2H, s), 7.12–7.18 (2H, m), 7.34–7.38 (2H, m), 7.70 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.91 (1H, s), 7.97 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 12.97 (1H, brs). 元素分析:

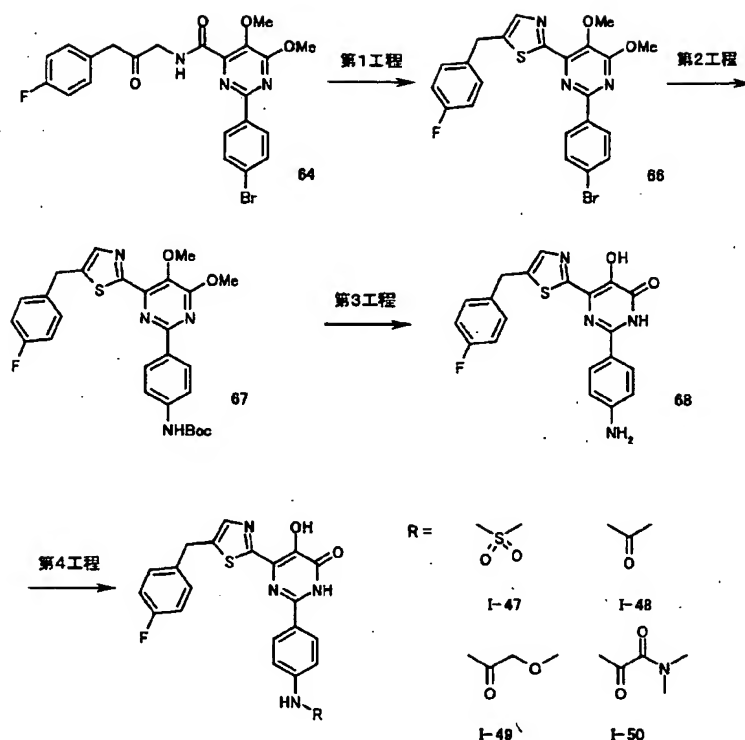
$C_{20}H_{13}BrFN_3O_2S$ として

計算値 (%): C, 52.41; H, 2.86; N, 9.17; Br, 17.43; F, 4.15; S, 7.00.

分析値 (%): C, 51.94; H, 2.89; N, 9.09; Br, 17.04; F, 4.15; S, 7.20.

実施例19

[化46]



第1工程

実施例18の第1工程より得られた化合物64の粗生成物を用いて、実施例5の第4工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物66を得た。

第3工程

化合物66 (600 mg, 1.23 mmol) のジオキサン (12 ml) 溶液に、室温でパラジウムトリスジベンジリデンアセトン (90.4 mg, 0.0987 mmol), 4,5-ビス(ジフェニルフォスフィノ)-9,9 ジメチルキサンセン (171 mg, 0.295 mmol), 炭酸セシウム (1.12 g, 3.44 mmol) およびイブチルカルバメート (346 mg, 2.95 mmol) を加え、100℃で17時間攪拌した。反応液に氷水、10%クエン酸水溶液および酢酸エチルを加え、不溶物をセライト濾過により除去した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル (4:1 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することによって、化合物67 (466 mg, 収率73%) を無色結晶として得た。

第4工程

化合物67 (416 mg, 0.796 mmol) の酢酸 (8 ml) 溶液に、室温で47%臭化水素酸 (8 ml) を加え、1時間加熱還流した。室温に冷却後、反応液に5N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、析出した結晶を濾取した。得られた粗結晶をアセトンから再結晶し、化合物68 (294 mg, 収率94%) を黄色結晶として得た。

第5工程

化合物68 (83.0 mg, 0.210 mmol) のテトラヒドロフラン (4 ml) 溶液に、室温でトリエチルアミン (200 μ l, 1.44 mmol) および塩化メタンスルホニル (78 μ l, 1.01 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に1N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を5N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物を28 %ナトリウムメチラート溶液 (2 ml) に溶解し、60°Cで10分間攪拌した。室温に冷却後、10%クエン酸水溶液を加え、析出した結晶を濾取した。得られた粗結晶をアセトンから再結晶することにより、化合物I-47 (17.4 mg, 通算収率18%) を淡黄色結晶として得た。

融点: 283–285 °C 再結晶溶媒: アセトン

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.07 (3H, s), 4.28 (2H, s), 7.13–7.19 (2H, m), 7.27 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.35–7.40 (2H, m), 7.90 (1H, s), 8.00 (2H, d, $J=8.7$ Hz).

質量分析 (positive FABMS): m/z 473 ($M+H$)⁺.

同様にして、化合物I-47–49を得た。

化合物I-48

融点: > 300 °C 再結晶溶媒: アセトン

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.08 (3H, s), 4.30 (2H, s), 7.14–7.19 (2H, m), 7.35–7.40 (2H, m), 7.69 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.92 (1H, s), 8.00 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 10.20 (1H, brs), 11.39 (1H, brs), 12.79 (1H, brs).

元素分析: $C_{22}H_{17}FN_4O_3S$ として

計算値 (%): C, 60.54; H, 3.93; N, 12.84; F, 4.35; S, 7.34.

分析値 (%): C, 60.54; H, 3.91; N, 12.54; F, 4.23; S, 7.07.

質量分析 (positive FABMS): m/z 437 ($M+H$)⁺.

化合物I-49

融点:> 300 °C 再結晶溶媒:アセトン

NMR (DMSO-d₆) δ : 3.38 (3H, s), 4.04 (2H, s), 4.30 (2H, s), 7.14–7.20 (2H, m),
7.36–7.39 (2H, m), 7.80 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.92 (1H, s), 8.02 (2H, d, J=8.7 Hz),
10.04 (1H, brs), 12.82 (1H, brs).

元素分析: C₂₃H₁₉FN₄O₄S(HCl) (H₂O)_{0.3}として

計算値 (%): C, 56.79; H, 4.21; N, 11.52; F, 3.91; S, 6.59; Cl, 2.19.

分析値 (%): C, 56.75; H, 4.17; N, 11.35; F, 3.77; S, 6.52; Cl, 2.06.

化合物I-50

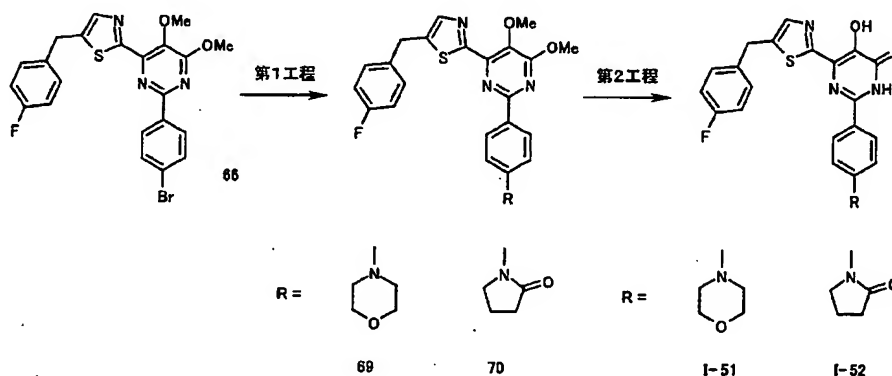
融点:> 300 °C 再結晶溶媒:アセトン

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.92 (3H, s), 3.02 (3H, s), 4.28(2H, s), 7.12–7.18 (2H, m),
7.35–7.40 (2H, m), 7.76 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.90 (1H, s), 8.00 (2H, d, J=9.0 Hz),
10.95 (1H, brs), 12.84 (1H, brs).

質量分析 (positive FABMS) : m/z 494 (M+H)⁺, 987 (2M+H)⁺.

実施例20

[化47]



第1工程

実施例19の第1工程より得られた化合物66 (100 mg, 0.206 mmol)を用いて、実施例19の第2工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物69 (79.7 mg, 収率79%)を油状物として得た。同様にして、化合物70を得た。

第2工程

化合物69 (79.7 mg, 0.162 mmol)を用いて、実施例1の第8工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物I-51 (34.7 mg, 収率46%)を黄色結晶として得た。

融点: > 300 °C 再結晶溶媒: アセトン

NMR (DMSO-d₆) δ : 3.22 (4H, t, J=4.8 Hz), 3.72 (4H, t, J=4.8 Hz), 4.27 (2H, s), 7.00 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.13–7.18 (2H, m), 7.34–7.38 (2H, m), 7.89 (1H, s), 7.95 (2H, d, J=9.0 Hz), 12.62 (1H, brs).

質量分析 (positive FABMS): m/z 465 (M+H)⁺.

同様にして、化合物I-52を得た。

化合物I- 52

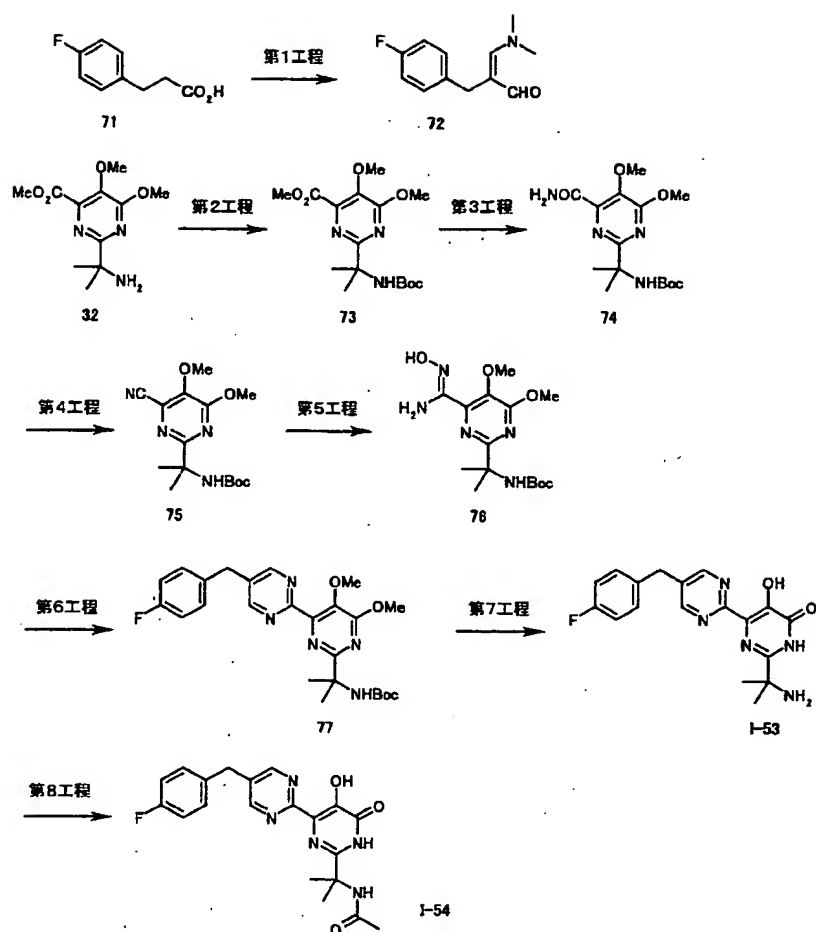
融点: 290–292 °C 再結晶溶媒: アセトン

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.00–2.18 (2H, m), 2.49–2.56 (2H, m), 3.85–3.95 (2H, m), 4.30 (2H, s), 7.14–7.20 (2H, m), 7.36–7.41 (2H, m), 7.80 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.92 (1H, s), 8.08 (2H, d, J=9.0 Hz), 12.87 (1H, brs).

質量分析 (positive FABMS): m/z 463 (M+H)⁺, 925 (2M+H)⁺.

実施例21

[化48]



第1工程

N,N-ジメチルホルムアミド(46.0 ml, 594 mmol)に、氷冷下、オキシ塩化リン(16.5 ml, 177 mmol)を加えて5分間攪拌した後、特許(WO 03/121726)記載の化合物71(10.08 g, 59.94 mmol)を加え、90℃で5時間攪拌した。この反応液を氷(180 g)に加え、水酸化ナトリウム(24 g)を加えた後、10N 水酸化ナトリウム水溶液(120 ml)をゆっくり加えた。室温で1.5時間攪拌後、析出した結晶を濾取し、水洗した後、クロロホルムに溶解した。溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物を酢酸エチル-ジエチルエーテルから再結晶することにより、化合物72(2.41 g, 収率19%)を薄褐色結晶として得た。

第2工程

実施例8の第2工程より得られた化合物32(6.80 g, 26.6 mmol)のテトラヒドロフラン(200 ml)溶液に、氷冷下、トリエチルアミン(4.25 ml, 30.5 mmol)およびジ-tert-ブチル

ジカルボナート(6.70 ml, 29.2 mmol)を加え、室温で20時間攪拌した。反応液を減圧下留去することによって、化合物73の粗生成物を得た。

第3工程

化合物73の粗生成物を用いて、実施例1の第6工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物74の粗生成物を得た。

第4工程

化合物74の粗生成物の塩化メチレン(200 ml)溶液に、氷冷下、トリエチルアミン(7.50 ml, 53.8 mmol)および無水トリフルオロ酢酸(3.80 ml, 26.9 mmol)を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液に飽和重曹水(100 ml)を加え、クロロホルムで抽出した。溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル(3:2 v/v)で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することによって、化合物75(6.19 g, 通算収率69%)を黄色油状物として得た。

第5工程

化合物75(4.00 g, 12.4 mmol)をエタノール(16 ml)に溶解し、ヒドロキシルアミン塩酸塩(1.20 g, 17.3 mmol)、トリエチルアミン(2.96 ml, 21.2 mmol)を加え、マイクロウェーブ照射下、80℃で5分間反応した。反応液に水(200 ml)を加え、酢酸エチル(300 ml)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(200 ml)で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することにより、化合物76(4.17 g, 収率95%)を無色結晶として得た。

第6工程

化合物76(1.07 g, 3.01 mmol)を酢酸(30 ml)に溶解し、無水酢酸(0.425 ml, 4.50 mmol)を加え、5分間攪拌した。さらに、10%パラジウム-炭素(150 mg)を加え、1気圧の水素雰囲気下で2.5時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下留去することによって得られた粗生成物および化合物72(750 mg, 3.62 mmol)をメタノール(15 ml)に溶解し、ナトリウムメトキシドの28%メタノール溶液(3.0 ml)を加え、3時間加熱還流した。反応液を0℃まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液(15 ml)および水(15 ml)を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下

留去することによって得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル(3:2 v/v)で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することによって、化合物77(390 mg, 収率27%)を薄褐色油状物として得た。

第9工程

化合物77(390 mg, 0.807 mmol)にピリジン塩酸塩(4.0 g)を加え、180℃で5分間攪拌した。反応液を0℃まで冷却し、水(10 ml)および2N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、水層をクロロホルムで3回洗浄した。その水層に10% クエン酸水溶液を加えて析出した結晶を濾取し、水およびジエチルエーテルで洗浄することにより、化合物I-53(250 mg, 収率87%)を薄褐色結晶として得た。

融点:139–141 °C 再結晶溶媒:ジエチルエーテル

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.40 (6H, s), 4.07 (2H, s), 7.13–7.19 (2H, m), 7.34–7.39 (2H, m), 8.92 (2H, s).

質量分析(positive FABMS): m/z 356 (M+H)⁺, 378 (M+Na)⁺, 711 (2M+H)⁺, 733 (2M+Na)⁺.

第10工程

化合物I-53(150 mg, 0.422 mmol)を用いて、実施例3の第5工程に記載の方法に準じて反応を行い、標題化合物I-54(146 mg, 収率87%)を無色結晶として得た。

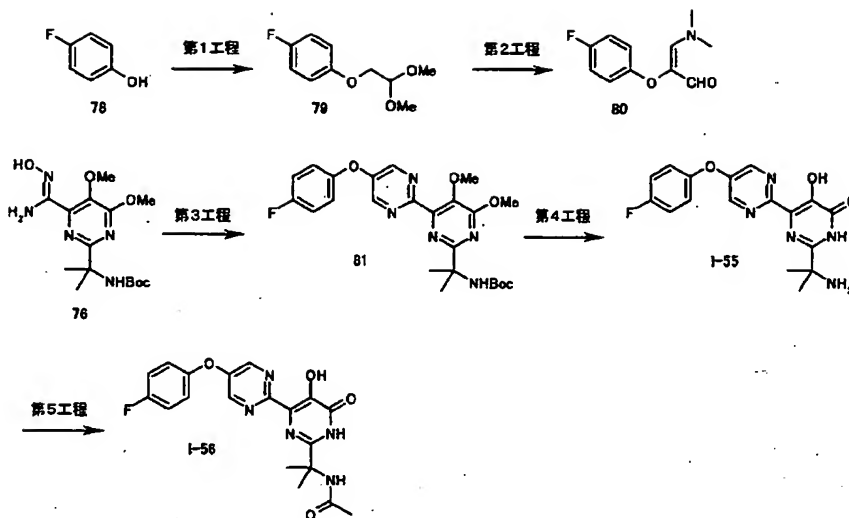
融点:216–217 °C 再結晶溶媒:ジエチルエーテル

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.49 (6H, s), 1.84 (3H, s), 4.09 (2H, s), 7.12–7.18 (2H, m), 7.34–7.39 (2H, m), 8.02 (1H, s), 8.95 (2H, s), 12.18 (1H, brs), 12.78 (1H, brs).

質量分析(positive FABMS): m/z 398 (M+H)⁺, 795 (2M+H)⁺.

実施例22

[化49]



第1工程

4-フルオロフェノール (25.26 g, 225.3 mmol) およびヨウ化カリウム (1.84 g, 11.1 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (100 ml) に溶解し、室温で炭酸カリウム (34.31 g, 248.2 mmol) およびプロモアセトアルデヒド ジメチルアセタール (32.0 ml, 270 mmol) を加え、90℃で75分間攪拌し、さらに120℃で20時間攪拌した。反応液を0℃まで冷却し、水 (300 ml) を加え、ジエチルエーテル (300 ml) で2回抽出した。抽出液を1N 水酸化ナトリウム水溶液 (200 ml)、水 (200 ml) および飽和食塩水 (100 ml) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することにより、化合物79の粗生成物を得た。

第2工程

N,N-ジメチルホルムアミド (48.0 ml, 620 mmol) に、氷冷下、オキシ塩化リン (57.0 ml, 612 mmol) を加え、50℃で45分間攪拌した。反応液にクロロホルム (60 ml) を加え、70℃で化合物79の粗生成物のクロロホルム (40 ml) 溶液を25分間かけて滴下しながら加えた後、7時間加熱還流した。この反応液を室温で12時間静置した後、氷冷下、50%炭酸カリウムの水溶液 (1000 ml)、トルエン (450 ml) およびエタノール (50 ml) の懸濁液にゆっくり加え、クロロホルムで2回抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-メタノール (30:1 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することによって得られた粗生成物をジエチルエーテ

ルージイソプロピルエーテルから再結晶することにより、化合物80(18.13 g, 通算収率39%)を薄褐色結晶として得た。

第3工程

実施例21の第5工程で得られた化合物76(1.07 g, 3.01 mmol)および上記化合物80(756 mg, 3.61 mmol)を用いて、実施例21の第6工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物81(548 mg, 収率38%)を淡黄色油状物として得た。

第4工程

化合物81(529 mg, 1.09 mmol)を用いて、実施例21の第9工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物I-55(292 mg, 収率75%)を無色結晶として得た。

融点:198–199 °C 再結晶溶媒:ジエチルエーテル

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.63 (6H, s), 7.33–7.35 (4H, m), 8.58 (2H, brs), 8.86 (2H, s), 12.65 (1H, brs).

質量分析 (positive FABMS): m/z 358 (M+H)⁺, 715 (2M+H)⁺.

第5工程

化合物I-55(152 mg, 0.425 mmol)を用いて、実施例3の第5工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物I-56(137 mg, 収率81%)を無色結晶として得た。

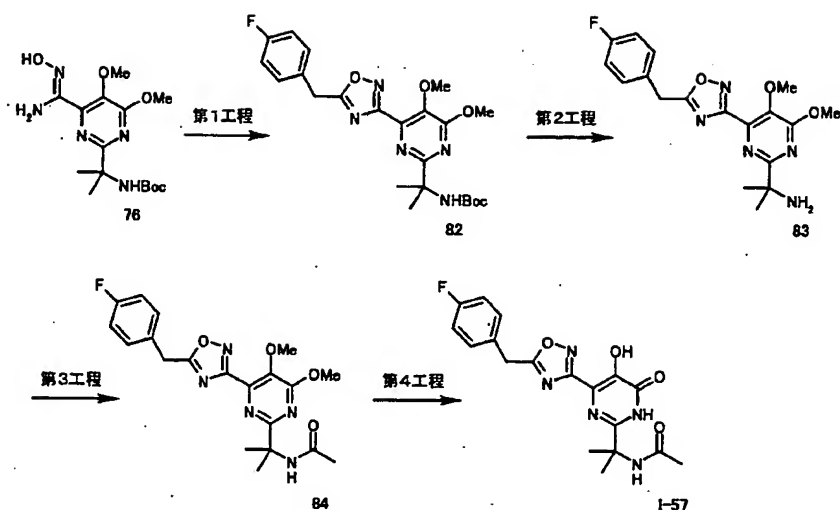
融点:147–148 °C 再結晶溶媒:ジエチルエーテル

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.50 (6H, s), 1.84 (3H, s), 7.31–7.33 (4H, m), 8.03 (1H, s), 8.83 (2H, s), 12.26 (1H, brs), 12.39 (1H, brs).

質量分析 (positive FABMS): m/z 400 (M+H)⁺, 799 (2M+H)⁺.

実施例23

[化50]



第1工程

化合物76 (3.99 g, 11.2 mmol) をピリジン (9 ml) に溶解し、室温下、塩化パラフルオロフェニルアセチル (1.93 ml, 13.44 mmol) を10分間で滴下し、そのまま5分間攪拌した後、100℃で3時間攪拌した。反応液を氷水 (100 ml) に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル (3:1 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することにより、化合物82 (2.42 g, 収率46%) を無色結晶として得た。

第2工程

化合物82 (710 mg, 1.50 mmol) を酢酸 (13.5 ml) に溶解し、室温下、47% 臭化水素酸 (4.5 ml) を加え、そのまま2.5時間攪拌した。反応液に氷冷下、5N 水酸化ナトリウム水溶液 (33 ml) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) を加え、クロロホルムで2回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって、化合物83 (754 mg) の粗生成物を得た。

第3工程

化合物83 (754 mg) の粗生成物を用いて、実施例3の第5工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物84 (640 mg) の粗生成物を得た。

第4工程

化合物84 (740 mg, 1.78 mmol) を塩化メチレン (36 ml) に溶解し、室温下、三臭化ホウ素の1.0M塩化メチレン溶液 (53 ml) を加え、そのまま4日間攪拌した。反応液を氷水に加え、5N 水酸化ナトリウム水溶液 (55 ml), 5N 塩酸 (15 ml) および10%クエン酸水溶液 (40 ml) を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶することにより、化合物I-57 (111 mg, 収率16%) を無色結晶として得た。

融点: 202–203 °C 再結晶溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル

NMR (CDCl₃) δ : 1.73 (6H, s), 2.04 (3H, s), 4.34 (2H, s), 6.29 (1H, brs), 7.03–7.09 (2H, m), 7.29–7.34 (2H, m), 9.46 (1H, brs), 12.24 (1H, brs).

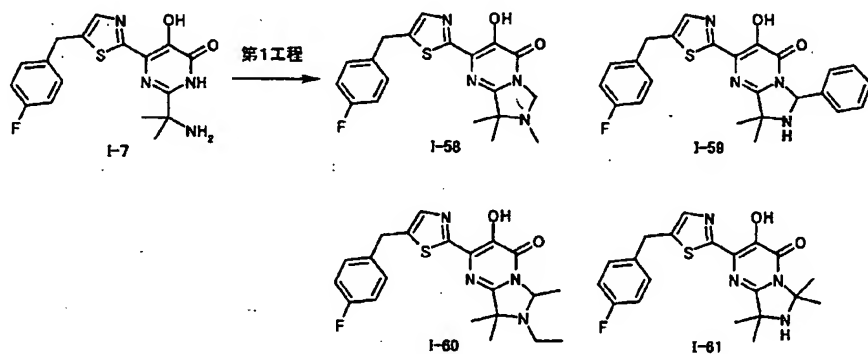
元素分析: C₁₈H₁₈FN₅O₄ として

計算値 (%): C, 55.81; H, 4.68; N, 18.08; F, 4.90.

分析値 (%): C, 55.85; H, 4.63; N, 17.93; F, 4.73.

実施例24

[化51]



第1工程

化合物I-7 (100 mg, 0.277 mmol) の塩化メチレン (2 ml) 溶液にホルマリン (113 mg, 1.39 mmol) を加え、0°Cで酢酸 (0.095 ml, 1.66 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (295 mg, 1.39 mmol) を加えて、室温で4時間攪拌した。反応液に飽和重曹水 (20 ml) を加え、クロロホルム (20 ml) で3回抽出した。抽出液を水洗 (30 ml) し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって化合物I-58の粗

生成物を得た。これをメタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶することにより、化合物I-58(115 mg, 収率100%)を無色結晶として得た。

融点:174-175 °C 再結晶溶媒:メタノール-ジイソプロピルエーテル

NMR (CDCl₃) δ: 1.33 (6H, s), 2.43 (3H, s), 4.18 (2H, s), 4.75 (2H, s), 7.03 (2H, m), 7.22 (2H, m), 7.61 (1H, s), 11.94 (1H, brs).

元素分析: C₁₉ H₁₉ FN₄ O₂ Sとして

計算値 (%): C, 59.05; H, 4.96; N, 14.50; F, 4.92; S, 8.30.

分析値 (%): C, 58.91; H, 5.05; N, 14.32; F, 4.67; S, 8.37.

質量分析 (positive FABMS): m/z 387 (M+H)⁺, 773 (2M+H)⁺.

同様にして、化合物I-59-I-61を得た。

化合物I-59

融点:210-212 °C 再結晶溶媒:メタノール-ジイソプロピルエーテル

NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (6H, s), 4.27 (2H, s), 6.23 (1H, s), 7.04 (2H, t, J=8.7 Hz), 7.21-7.25 (2H, m), 7.35 (4H, m), 7.62 (1H, s), 11.80 (1H, brs).

元素分析: C₂₄ H₂₁ FN₄ O₂ Sとして

計算値 (%): C, 64.27; H, 4.72; N, 12.49; F, 4.24; S, 7.15.

分析値 (%): C, 64.08; H, 4.72; N, 12.18; F, 3.99; S, 7.05.

質量分析 (positive FABMS): m/z 449 (M+H)⁺, 897 (2M+H)⁺.

化合物I-60

融点:165-168 °C 再結晶溶媒:メタノール-ジイソプロピルエーテル

NMR (CDCl₃) δ: 1.19 (3H, s), 1.38 (3H, s), 1.44 (3H, s), 1.63 (3H, d, J=5.7 Hz), 2.58 (2H, m), 4.18 (2H, s), 5.38 (1H, d, J=5.7 Hz), 7.03 (2H, t, J=8.1 Hz), 7.19-7.25 (2H, m), 7.61 (1H, s).

質量分析 (positive FABMS): m/z 415 (M+H)⁺, 829 (2M+H)⁺, 851 (2M+Na)⁺.

化合物I-61

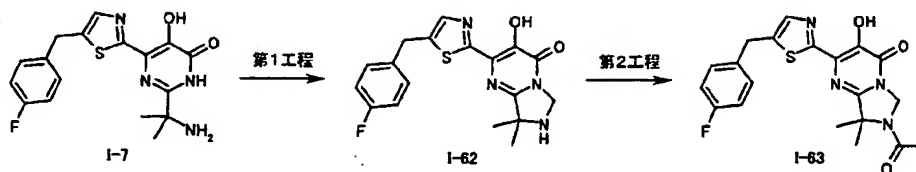
融点:193-195 °C 再結晶溶媒:メタノール

NMR (CDCl₃) δ: 1.49 (6H, s), 1.81 (6H, s), 4.18 (2H, s), 7.03 (2H, t, J=8.71 Hz), 7.20-7.24 (2H, m), 7.60 (1H, s), 11.81 (1H, brs).

質量分析 (positive FABMS) : m/z 401 ($M+H$)⁺, 801 ($2M+H$)⁺.

実施例25

[化52]



第1工程

化合物I-7 (200 mg, 0.277 mmol) の塩化メチレン (4 ml) 溶液にホルマリン (226 mg, 2.78 mmol) を加え、室温で酢酸を加えて2時間攪拌した。反応液に飽和重曹水 (20 ml) を加え、クロロホルム (20 ml) で3回抽出した。抽出液を水洗 (30 ml) し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって化合物I-62の粗生成物 (140 mg) を得た。

第2工程

化合物I-62の粗生成物 (140 mg) を塩化メチレン (4 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.157 ml, 1.13 mmol), 無水酢酸 (0.107 ml, 1.13 mmol) および4-ジメチルアミノピリジン (10 mg) を室温に加え、1時間攪拌した。反応液に2N塩酸 (20 ml) を加え、クロロホルム (20 ml) で3回抽出した。抽出液を水洗 (30 ml) し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル (1:1 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することにより、N,O-ジアセチル体 (92 mg, 収率36%) とO-アセチル体 (70 mg, 収率30%) を得た。N,O-ジアセチル体 (72 mg, 0.16 mmol) をメタノール (2 ml) と塩化メチレン (1 ml) に溶解し、室温で1N水酸化リチウム水溶液 (0.5 ml) を加えて45分攪拌した。2N塩酸 (20 ml) を加え、クロロホルム (20 ml) で3回抽出した。抽出液を水洗 (30 ml) し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物をメタノールから再結晶することにより化合物I-63 (30 mg, 収率46%) を無色結晶として得た。同様に、O-アセチル体 (60 mg, 0.15 mmol) を加水分解することにより、化合物I-62 (32 mg, 収率59%) を無色結晶として得た。

化合物I-62

融点: 249–251 °C 再結晶溶媒: メタノール

NMR (CDCl₃) δ : 1.50 (6H, s), 4.18 (2H, s), 5.07 (2H, s), 7.03 (2H, t, $J=8.7$ Hz), 7.20–7.26 (2H, m), 7.62 (1H, s).

質量分析 (positive FABMS): m/z 373 (M+H)⁺, 745 (2M+H)⁺.

化合物I-63

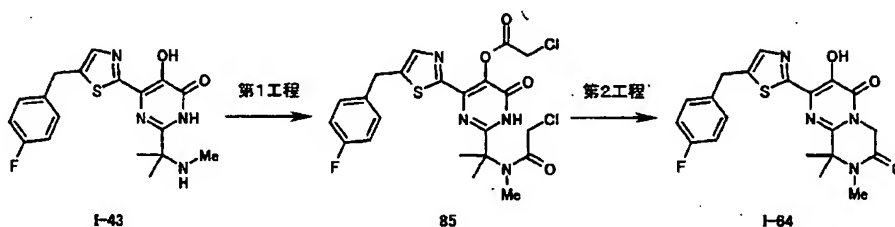
融点: 179–180 °C 再結晶溶媒: メタノール

NMR (CDCl₃) δ : 1.80 (6H, s), 2.14 (3H, s), 4.19 (2H, s), 5.50 (2H, s), 7.04 (2H, t, $J=8.7$ Hz), 7.20–7.25 (2H, m), 7.63 (1H, s), 11.80 (1H, brs).

質量分析 (positive FABMS): m/z 415 (M+H)⁺, 829 (2M+H)⁺.

実施例26

[化53]



第1工程

実施例17の第4工程より得られた化合物I-43 (150 mg, 0.40 mmol) を塩化メチレン (9 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.224 ml, 1.61 mmol) およびクロロアセチルクロリド (0.064 ml, 0.81 mmol) を加え、室温で15分間攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって、化合物85の粗生成物 (182 mg) を得た。

第2工程

上記化合物85の粗生成物 (182 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (8 ml) 溶液に、炭酸セシウム (228 mg, 0.70 mmol) を加え、50°Cで15分間攪拌した。室温まで冷却した後、反応液に1N水酸化リチウム水溶液 (4 ml) を加え、1分間攪拌した。10%クエン酸

水溶液(16 ml)を加え、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を3回水洗した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた結晶性の残渣をアセトン-ジエチルエーテルから再結晶を行い、化合物I-64(96 mg, 通算収率58%)を黄色結晶として得た。

融点: 225–226 °C 再結晶溶媒: アセトン-ジエチルエーテル

NMR (CDCl₃) δ: 1.69 (6H, s), 3.08 (3H, s), 4.20 (2H, s), 4.72 (2H, s), 7.01–7.07 (2H, m), 7.21–7.23 (2H, m), 7.64 (1H, s).

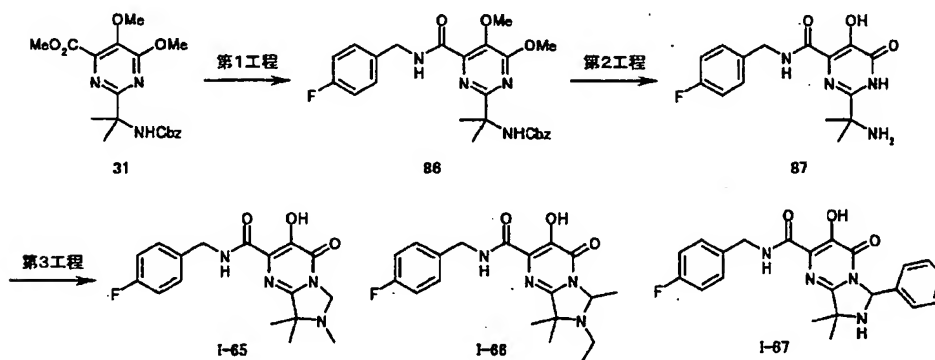
元素分析: C₂₀H₁₉FN₄O₃Sとして

計算値(%): C, 57.96; H, 4.62; N, 13.52; F, 4.58; S, 7.74.

分析値(%): C, 57.56; H, 4.34; N, 13.15; F, 4.14; S, 7.16.

実施例27

[化54]



第1工程

実施例8の第1工程より得られた化合物31を用いて、実施例1の第6工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物86を粗生成物として得た。

第2工程

化合物86の粗生成物を用いて、実施例1の第8工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物87を淡黄色結晶として得た。

第3工程

化合物87(130 mg, 0.406 mmol)を用いて、実施例24の第1工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物I-65(75 mg, 収率53%)を淡桃色結晶として得た。

融点: 149–150 °C 再結晶溶媒: メタノール–ジイソプロピルエーテル

NMR (CDCl₃) δ : 1.29 (6H, s), 2.41 (3H, s), 4.59 (2H, d, $J=6.3$ Hz), 4.72 (2H, s), 7.07 (2H, t, $J=8.7$ Hz), 7.31–7.35 (2H, m), 7.77 (1H, s), 12.25 (1H, brs).

質量分析 (positive FABMS): m/z 347 ($M+H$)⁺, 693 ($2M+H$)⁺.

同様にして、化合物I-66およびI-67を得た。

化合物I-66

融点: 128–129 °C 再結晶溶媒: ジイソプロピルエーテル

NMR (CDCl₃) δ : 1.16 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.32 (3H, s), 1.39 (3H, s), 1.60 (3H, d, $J=5.7$ Hz), 2.68–2.84 (2H, m), 4.57–4.60 (2H, m), 5.29 (1H, q, $J=5.7$ Hz), 7.02–7.08 (2H, m), 7.30–7.35 (2H, m), 7.91 (1H, brs), 12.16 (1H, s).

質量分析 (positive FABMS): m/z 375 ($M+H$)⁺, 749 ($2M+H$)⁺.

化合物I-67

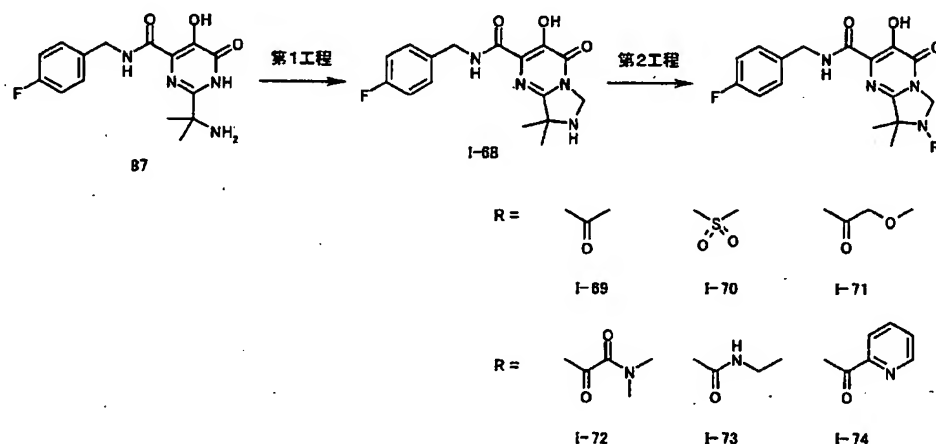
融点: 136–138 °C 再結晶溶媒: 酢酸エチル–ジイソプロピルエーテル

NMR (CDCl₃) δ : 1.46 (6H, s), 4.59–4.63 (2H, m), 6.24 (1H, s), 7.04–7.10 (2H, m), 7.29–7.37 (7H, m), 7.92 (1H, brs), 12.25 (1H, s).

質量分析 (positive FABMS): m/z 409 ($M+H$)⁺, 817 ($2M+H$)⁺.

実施例28

[化55]



第1工程

実施例27の第2工程より得られた化合物87 (2.0 g, 4.46 mmol) の塩化メチレン (40

ml) 溶液に、室温で30%ホルムアルデヒド水溶液(2.7 ml, 31.2 mmol) および酢酸(2.1 ml, 37.4 mmol)を加え、1時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物をテトラヒドロフラン(40 ml)に溶解し、室温でトリフルオロ酢酸(1 ml)を加え、30分間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた結晶性の残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより、化合物I-68(1.29 g, 収率87%)を淡黄色結晶として得た。

融点: 216–218 °C 再結晶溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.41 (6H, s), 4.48 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 4.78 (2H, s), 7.14–7.17 (2H, m), 7.35–7.40 (2H, m), 9.41 (1H, brs), 12.56 (1H, s).

質量分析 (positive FABMS): m/z 333 ($M+H$)⁺.

第2工程

化合物I-68(150 mg, 0.451 mmol)のピリジン(6 ml)溶液に、室温で塩化アセチル(0.096 ml, 1.35 mmol)を加え、1時間攪拌した。反応液に1N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を2N 塩酸および水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物をテトラヒドロフラン(6 ml)に溶解し、室温で1N 水酸化リチウム水溶液(1.5 ml)を加え、30分間攪拌した。反応液に1N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた結晶性の残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより、化合物I-69(47.5 mg, 収率28%)を無色結晶として得た。

融点: 230–232 °C 再結晶溶媒: 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル

NMR (CDCl₃) δ : 1.76 (6H, s), 2.13 (3H, s), 4.60 (2H, d, $J=6.3$ Hz), 5.48 (2H, s), 7.04–7.09 (2H, m), 7.31–7.36 (2H, m), 7.87 (1H, brs), 12.45 (1H, s).

質量分析 (positive FABMS): m/z 375 ($M+H$)⁺.

同様にして、化合物I-70–I-74を得た。

化合物I-70

融点:195–196 °C 再結晶溶媒:酢酸エチル–ジイソプロピルエーテル

NMR (CDCl₃) δ: 1.75 (6H, s), 3.05 (3H, s), 4.60 (2H, d, J=6.3 Hz), 5.36 (2H, s), 7.03–7.09 (2H, m), 7.30–7.34 (2H, m), 7.90 (1H, brs), 12.46 (1H, s).元素分析: C₁₇H₁₈FN₄O₅S(H₂O)_{0.1}(HCl)_{0.1} として

計算値 (%): C, 49.10; H, 4.68; N, 13.47; S, 7.71; F, 4.57; Cl 0.85.

分析値 (%): C, 49.13; H, 4.70; N, 13.01; S, 8.21; F, 4.08; Cl 0.67.

質量分析 (positive FABMS): m/z 411 (M+H)⁺, 821 (2M+H)⁺.

化合物I-71

融点:155–158 °C 再結晶溶媒:酢酸エチル–ジイソプロピルエーテル

NMR (CDCl₃) δ: 1.78 (6H, s), 3.46 (3H, s), 4.05 (2H, s), 4.60 (2H, d, J=6.3 Hz), 5.59 (2H, s), 7.04–7.09 (2H, m), 7.31–7.36 (2H, m), 7.86 (1H, brs), 12.44 (1H, s).質量分析 (positive FABMS): m/z 405 (M+H)⁺, 809 (2M+H)⁺.

化合物I-72

融点:134–136 °C 再結晶溶媒:酢酸エチル–ジイソプロピルエーテル

NMR (CDCl₃) δ: 1.83 (6H, s), 3.02 (3H, s), 3.06 (3H, s), 4.60 (2H, d, J=6.3 Hz), 5.54 (2H, s), 7.03–7.09 (2H, m), 7.30–7.35 (2H, m), 7.83 (1H, brs), 12.46 (1H, s).質量分析 (positive FABMS): m/z 432 (M+H)⁺, 863 (2M+H)⁺.

化合物I-73

融点:246–248 °C 再結晶溶媒:酢酸エチル–ジイソプロピルエーテル

NMR (CDCl₃) δ: 1.19 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.74 (6H, s), 3.28–3.36 (2H, m), 4.46 (1H, brs), 4.60 (2H, d, J=6.0 Hz), 5.37 (2H, s), 7.03–7.09 (2H, m), 7.31–7.36 (2H, m), 7.88 (1H, brs), 12.40 (1H, s).元素分析: C₁₉H₂₂FN₅O₄(AcOEt)_{0.3} として

計算値 (%): C, 56.44; H, 5.72; N, 16.29; F, 4.42.

分析値 (%): C, 56.46; H, 5.68; N, 16.45; F, 4.20.

質量分析 (positive FABMS): m/z 404 (M+H)⁺, 807 (2M+H)⁺.

化合物I-74

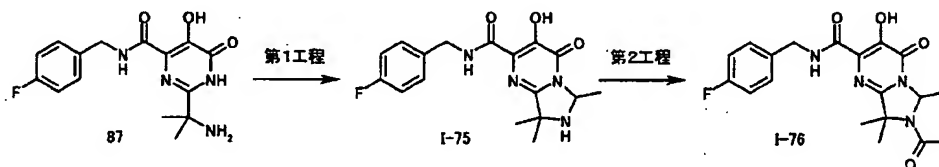
融点: 155–157 °C 再結晶溶媒: 酢酸エチル–ジイソプロピルエーテル

NMR (CDCl₃) δ : 1.91 (6H, s), 4.61 (2H, d, $J=6.3$ Hz), 6.11 (2H, s), 7.04–7.10 (2H, m), 7.32–7.43 (2H, m), 7.43–7.47 (1H, m), 7.84–7.89 (1H, m), 7.91 (1H, brs), 8.01–8.04 (1H, m), 8.65–8.67 (1H, m), 12.40 (1H, s).

質量分析 (positive FABMS): m/z 438 (M+H)⁺, 875 (2M+H)⁺.

実施例29

[化56]



第1工程

実施例27の第2工程より得られた化合物87 (150 mg, 0.335 mmol) を用いて、実施例28の第1工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物I-75 (44 mg, 収率38%) を無色結晶として得た。

融点: 109–110 °C 再結晶溶媒: ジイソプロピルエーテル

NMR (CDCl₃) δ : 1.36 (3H, s), 1.52 (3H, s), 1.76 (3H, d, $J=5.7$ Hz), 4.59 (2H, d, $J=6.3$ Hz), 5.35 (1H, q, $J=5.7$ Hz), 7.03–7.09 (2H, m), 7.31–7.35 (2H, m), 7.90 (1H, brs), 12.19 (1H, s).

質量分析 (positive FABMS): m/z 347 (M+H)⁺, 693 (2M+H)⁺.

第2工程

化合物I-75 (241 mg, 0.696 mmol) を用いて、実施例28の第2工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物I-76 (15 mg, 収率16%) を無色結晶として得た。

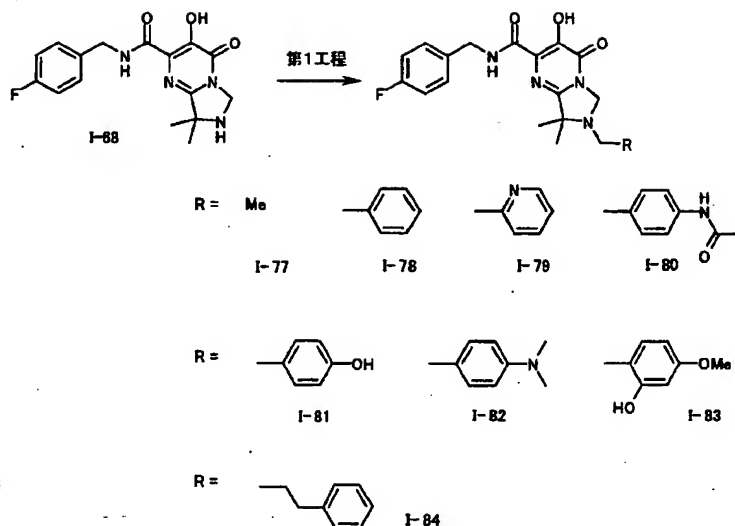
融点: 110–112 °C 再結晶溶媒: ジイソプロピルエーテル

NMR (CDCl₃) δ : 1.75 (6H, s), 1.79 (3H, d, $J=5.4$ Hz), 2.17 (3H, s), 4.58–4.62 (2H, m), 6.07 (1H, q, $J=5.4$ Hz), 7.03–7.09 (2H, m), 7.31–7.35 (2H, m), 7.88 (1H, brs), 12.39 (1H, s).

質量分析 (positive FABMS): m/z 389 (M+H)⁺.

実施例30

[化57]



第1工程

実施例28の第1工程より得られた化合物I-68 (150 mg, 0.451 mmol) を塩化メチレン (3 ml) に溶解し、アセトアルデヒド (0.146 ml, 2.34 mmol), 酢酸 (0.161 ml, 2.81 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (496 mg, 2.34 mmol) を加え、室温で1時間反応した。反応液に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチルで溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することにより、化合物I-77 (65 mg, 収率40%) を無色結晶として得た。

融点: 158–160°C 再結晶溶媒: ジイソプロピルエーテル

NMR (CDCl₃) δ : 1.18 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.31 (6H, s), 2.68 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.59 (2H, d, J=6.3 Hz), 4.77 (2H, s), 7.03–7.09 (2H, m), 7.31–7.35 (2H, m), 7.90 (1H, brs), 12.29 (1H, s).

質量分析 (positive FABMS): m/z 361 (M+H)⁺, 721 (2M+H)⁺.

同様にして、化合物I-78–I-84を得た。

化合物I-78

融点:158–160°C 再結晶溶媒:酢酸エチル

NMR (CDCl₃) δ : 1.43 (6H, s), 3.78 (2H, s), 4.59 (2H, s), 4.60 (2H, d, J=4.8 Hz), 7.04–7.09 (2H, m), 7.28–7.36 (7H, m), 7.92 (1H, brs), 12.29 (1H, s).

質量分析 (positive FABMS): m/z 423 (M+H)⁺, 845 (2M+H)⁺.

化合物I-79

融点:168–171 °C 再結晶溶媒:アセトン–ジエチルエーテル

NMR (CDCl₃) δ : 1.43 (6H, s), 3.97 (2H, s), 4.60 (2H, d, J=6.3 Hz), 4.71 (2H, s), 7.04–7.10 (2H, m), 7.23–7.26 (1H, m), 7.32–7.36 (2H, m), 7.43–7.45 (1H, m), 7.69–7.75 (1H, m), 7.91 (1H, t, J=6.3 Hz), 8.57–8.58 (1H, m), 12.31 (1H, s).

元素分析: C₂₂ H₂₂ FN₅ O₃ として

計算値 (%): C, 62.40; H, 5.24; N, 16.54; F, 4.49.

分析値 (%): C, 61.67; H, 5.23; N, 16.23; F, 4.27.

化合物I-80

融点:260–265 °C 再結晶溶媒:アセトン–ジエチルエーテル

NMR (CDCl₃) δ : 1.41 (6H, s), 2.19 (3H, s), 3.73 (2H, s), 4.57 (2H, s), 4.60 (2H, d, J=6.3 Hz), 7.04–7.10 (2H, m), 7.20 (1H, brs), 7.29–7.36 (4H, m), 7.47 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.92 (1H, t, J=6.3 Hz), 12.28 (1H, s).

元素分析: C₂₅ H₂₆ FN₅ O₄ として

計算値 (%): C, 62.62; H, 5.47; N, 14.61; F, 3.96.

分析値 (%): C, 62.35; H, 5.54; N, 14.22; F, 3.69.

化合物I-81

融点:204–209°C 再結晶溶媒:酢酸エチル–ジエチルエーテル

NMR (CDCl₃) δ : 1.41 (6H, s), 3.69 (2H, s), 4.56 (2H, s), 4.60 (2H, d, J=6.3 Hz), 5.22 (1H, brs), 6.79 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.04–7.09 (2H, m), 7.17 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.31–7.36 (2H, m), 7.92 (1H, t, J=6.3 Hz), 12.28 (1H, s).

元素分析: C₂₃ H₂₃ FN₄ O₄ として

計算値 (%): C, 63.00; H, 5.29; N, 12.78; F, 4.33.

分析値 (%): C, 62.79; H, 5.29; N, 12.49; F, 4.12.

化合物I-82

融点:185–187°C 再結晶溶媒:酢酸エチル–ジエチルエーテル

NMR (CDCl₃) δ : 1.41 (6H, s), 2.94 (6H, s), 3.67 (2H, s), 4.56 (2H, s), 4.60 (2H, d, J=6.3 Hz), 6.69 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.04–7.09 (2H, m), 7.17 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.31–7.36 (2H, m), 7.92 (1H, t, J=6.3 Hz), 12.25 (1H, s).

元素分析: C₂₅H₂₈FN₅O₃として

計算値 (%): C, 64.50; H, 6.06; N, 15.04; F, 4.08.

分析値 (%): C, 65.10; H, 6.16; N, 14.76; F, 3.94.

化合物I-83

融点:202–203°C 再結晶溶媒:酢酸エチル–ジエチルエーテル

NMR (CDCl₃) δ : 1.48 (6H, s), 3.78 (3H, s), 3.91 (2H, s), 4.61 (2H, d, J=6.3 Hz), 4.68 (2H, s), 6.39–6.44 (2H, m), 6.94 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.03–7.10 (2H, m), 7.31–7.36 (2H, m), 7.86 (1H, t, J=6.3 Hz), 8.85 (1H, brs), 12.39 (1H, s).

元素分析: C₂₄H₂₅FN₄O_{5z} + 0.5H₂O₂として

計算値 (%): C, 60.37; H, 5.49; N, 11.73; F, 3.98.

分析値 (%): C, 60.69; H, 5.62; N, 10.83; F, 3.54.

化合物I-84

融点:262°C 再結晶溶媒:アセトン–ジエチルエーテル

NMR (CDCl₃) δ : 1.27 (6H, s), 1.85 (2H, quint, J=7.5 Hz), 2.62 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.69 (2H, t, J=7.5 Hz), 4.59 (2H, d, J=6.3 Hz), 4.76 (2H, s), 7.03–7.09 (2H, m), 7.16–7.21 (2H, m), 7.26–7.36 (5H, m), 7.91 (1H, t, J=6.3 Hz), 12.29 (1H, s).

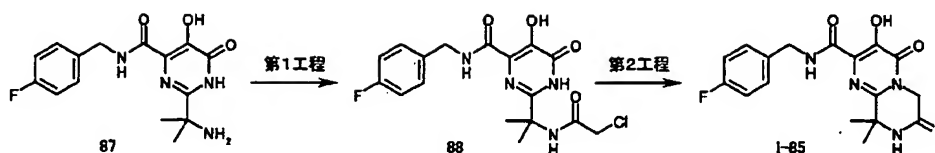
元素分析: C₂₅H₂₇FN₄O₃として

計算値 (%): C, 66.65; H, 6.04; N, 12.44; F, 4.22.

分析値 (%): C, 66.65; H, 6.00; N, 12.45; F, 4.08.

実施例31

[化58]



第1工程

化合物87(150 mg, 0.335 mmol)の塩化メチレン溶液に、室温でトリエチルアミン(139 ul, 1.00 mmol)を加え、氷冷下、クロロアセチルクロライド(0.0588 ml, 0.738 mmol)を加え、30分間攪拌した。反応液に1N 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物をテトラヒドロフラン(6 ml)に溶解し、室温で1N 水酸化リチウム水溶液(0.8 ml)を加え、30分間攪拌した。反応液に1N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた結晶性の残渣をメタノール-ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより、化合物88(79 mg, 収率59%)を淡紫色結晶として得た。

第2工程

化合物88(55 mg, 0.139 mmol)のジメチルホルムアミド(3.3 ml)溶液に、室温で炭酸セシウム(54 mg, 0.166 mmol)を加え、45℃で30分間攪拌した。反応液に1N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた結晶性の残渣をメタノール-ジイソプロピルエーテルで再結晶することにより、化合物I-85(31.1 mg, 収率46%)を淡桃色結晶として得た。

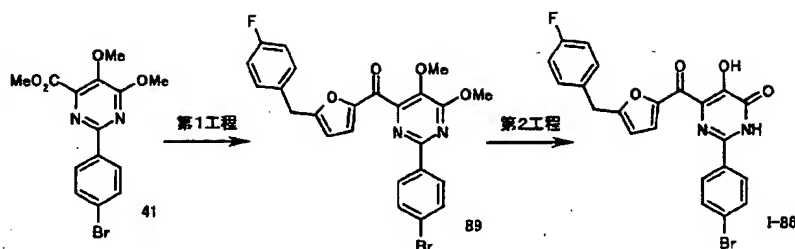
融点: 235–237℃ 再結晶溶媒: メタノール-ジイソプロピルエーテル

NMR (CDCl₃) δ : 1.57 (3H, s), 1.63 (3H, s), 4.60 (2H, d, J=6.3 Hz), 4.70 (2H, s), 6.56 (1H, brs), 7.03–7.09 (2H, m), 7.30–7.34 (2H, m), 7.72 (1H, brs), 12.23 (1H, s).

質量分析 (positive FABMS): m/z 361 (M+H)⁺, 721 (2M+H)⁺.

実施例32

[化59]



第1工程

特許(WO 03/016275)記載の2-ブromo-5-(4-フルオロベンジル)フラン(765 mg, 3.00 mmol)をテトラヒドロフラン(10 ml)に溶解し、ノルマルブチルリチウム(2.5 ml, 4 mmol)を -78°C で加えた。10分後、実施例10の第3工程より得られた化合物41(1.06 g, 3.00 mmol)を加えて1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。ヘキサン-酢酸エチル(10:1 v/v)で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することによって、化合物89(291 mg, 収率20%)を油状物として得た。

第2工程

化合物89(430 mg, 0.86 mmol)を用いて、実施例1の第8工程に記載の方法に準じて反応を行い、化合物I-86(38 mg, 収率9%)を淡黄色結晶として得た。

融点: $> 270^{\circ}\text{C}$ 再結晶溶媒:クロロホルム

NMR (DMSO- d_6) δ : 4.15 (2H, s), 6.48 (1H, d, $J=3.7$ Hz), 7.14-7.20 (2H, m), 7.32-7.37 (2H, m), 7.72 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.75 (1H, d, $J=3.7$ Hz), 7.94 (2H, d, $J=8.9$ Hz).

元素分析: $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{BrFN}_2\text{O}_4$ (H $_2\text{O}$) として

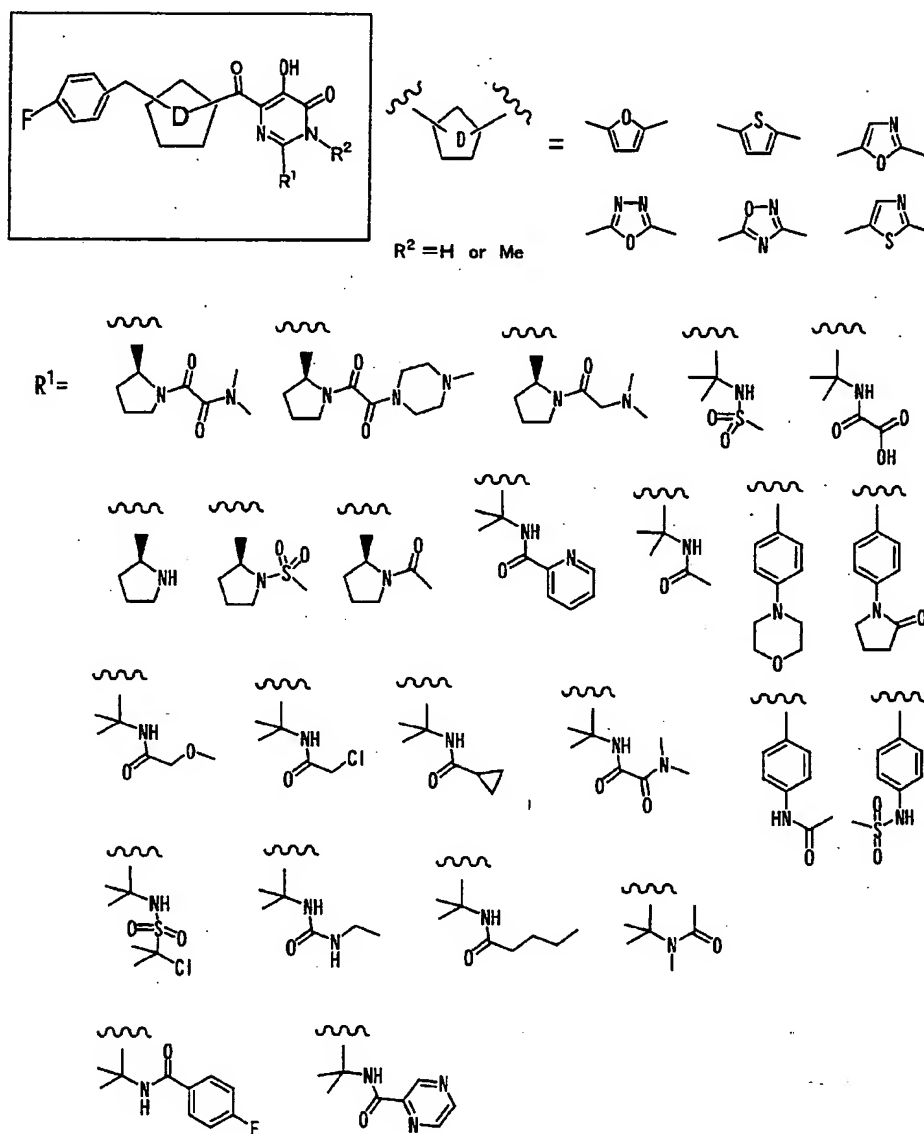
計算値(%): C, 55.88; H, 3.07; N, 5.92; Br, 16.90; F, 4.02.

分析値(%): C, 55.88; H, 2.99; N, 5.97; Br, 16.94; F, 3.90.

実施例33

実施例32に記載の方法に準じて、以下の化合物を合成する。

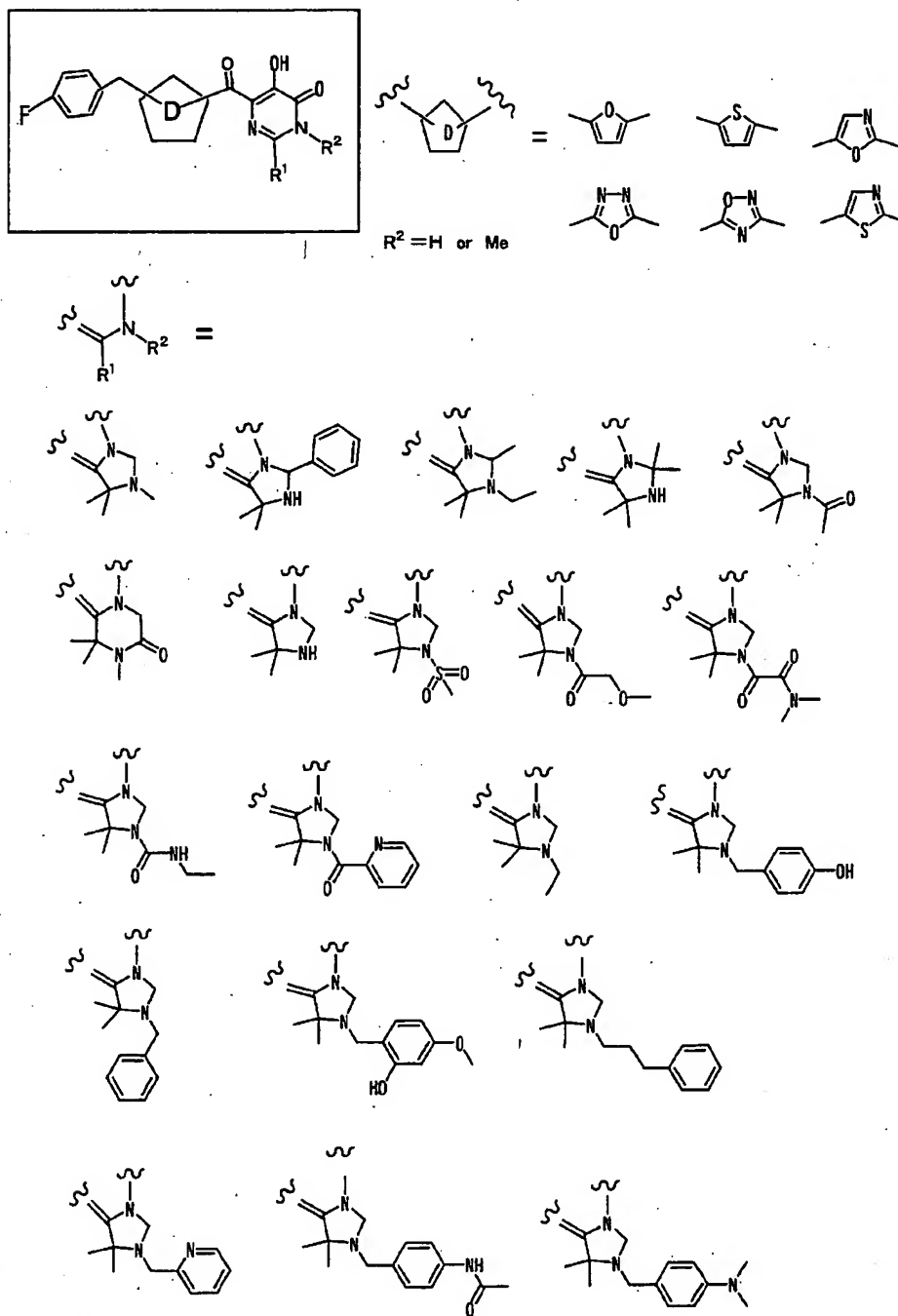
[化60]



実施例34

実施例32および実施例24～31に記載の方法に準じて、以下の化合物を合成する。

[化61]



試験例1

インテグラーゼ阻害作用を以下に示すアッセイ法に基づき調べた。

(1) ()DNA溶液の調製

WO2004/024693号の試験例1に記載の方法と同一の方法で、基質DNA溶液(

2 pmol/ml) およびターゲットDNA溶液(5 pmol/ml)を調製した。ターゲットDNA各溶液は、一旦煮沸後、ゆるやかに温度を下げて相補鎖同士をアニーリングさせてから用いた。基質DNAとターゲットDNAの各配列は、同試験例に記載の通りである。

(2) 阻害率(IC₅₀ 値)の測定

Streptavidin (Vector Laboratories社製)を0.1M炭酸バッファー液(組成: 90 mM Na₂CO₃, 10 mM NaHCO₃)に溶かし、濃度を 40 μg/mlにした。この溶液、各50 mlをイムノプレート(NUNC社製)のウエルに加え、4℃で一夜静置、吸着させる。次に各ウエルをリン酸バッファー(組成: 13.7 mM NaCl, 0.27 mM KCl, 0.43 mM Na₂HPO₄, 0.14 mM KH₂PO₄)で2回洗浄後、1% スキムミルクを含むリン酸バッファー 300 mlを加え、30 分間ブロックした。さらに各ウエルをリン酸バッファーで2回洗浄後、基質DNA溶液(2 pmol/ml) 50 mlを加え、振盪下、室温で30 分間吸着させた後、リン酸バッファーで2回、次いで蒸留水で1回洗浄した。

次に上記方法で調製した各ウエルに、バッファー(組成: 150 mM MOPS (pH7.2), 75 mM MnCl₂, 50 mM 2-mercaptoethanol, 25% glycerol, 500 μg/ml bovine serum albumin -fraction V) 12 ml、蒸留水39 mlから調製した反応溶液51 mlを加えた。次にインテグラゼ溶液(30 pmol) 9mlを加え、良く混合した。ネガティブコントロール(NC)としてのウエルには、希釈液(組成: 20 mM MOPS (pH7.2), 400 mM potassium glutamate, 1 mM EDTA, 0.1% NP-40, 20% glycerol, 1 mM DTT, 4 M urea) 9mlを加えプレートミキサーを用いて良く混合した。

プレートを30℃で60分インキュベート後、反応液を捨て、250 mlの洗浄バッファー(組成: 150 mM MOPS (pH7.2), 50 mM 2-mercaptoethanol, 25% glycerol, 500 μg/ml bovine serum albumin -fraction V)で3回洗浄した。

次に各ウエルにバッファー(組成: 150 mM MOPS (pH7.2), 75 mM MgCl₂, 50 mM 2-mercaptoethanol, 25% glycerol, 500 μg/ml bovine serum albumin -fraction V) 12 ml、蒸留水41 mlから調製した反応溶液53 mlを加える。さらに各ウエルに被検化合物のDMSO溶液6 mlを加え、ポジティブコントロール(PC)としてのウエルには、DMSO 6 mlを加え、プレートミキサーを用いてよく混合する。プレートを30℃で30分インキュベート後、ターゲットDNA (5 pmol/ml) 1mlを加え、プレートミキサーを用いてよく混合し

た。

各プレートを30℃で10分間インキュベート後、反応液を捨て、リン酸バッファーで2回洗浄した。次にアルカリフォスファターゼ標識した抗ジゴキシンゲン抗体(ヒツジFabフラグメント:ベーリンガー社製)を抗体希釈液で2000倍に希釈して100 μl加え、30℃で1時間結合させた後、0.05 % Tween20を含むリン酸バッファーで2回、リン酸バッファーで1回、順次洗浄した。次に、アルカリフォスファターゼ呈色バッファー(組成:10 mMパラニトロフェニルホスフェート(Vector Laboratories社製), 5 mM MgCl₂, 100 mM NaCl, 100 mM Tris-塩酸(pH 9.5))を150 μl加えて30℃で2時間反応させ、1N NaOH溶液50 μlを加え反応を止めた後、各ウエルの吸光度(OD405nm)を測定し、以下の計算式に従い阻害率(IC₅₀)を求めた。

$$\text{阻害率(\%)} = 100[1 - ((C \text{ abs.} - NC \text{ abs.}) / (PC \text{ abs.} - NC \text{ abs.}))]$$

C abs.:化合物のウエルの吸光度

NC abs.:NCの吸光度

PC abs.:PCの吸光度

試験例2

HIV細胞増殖阻害活性を以下に示すアッセイ法で測定した。

(1) HIV(HTLV-III_B株)持続感染ヒトT細胞株Molt-4 clone8を、10%牛胎児血清添加 RPMI-1640培地で培養し、上清を濾過してウイルスの力価を測定し、-80℃で保存した。一方、各抗ヒト免疫不全ウイルス活性物質を上記の培養培地で所定の濃度になるように希釈し、96ウエルマイクロプレートに50 μlずつ分注した。ついで、MT-4細胞浮遊液を100 μl(3.5×10⁴細胞)ずつを分注し、更に上記HIV含有上清を上記の培養培地で希釈したものを50 μl(60pfu(plaque forming unit))ずつ加えた。

(2) 炭酸ガス培養器内で37℃で4日間培養した後、すべてのウエルに3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロマイド(MTT)5mg/ml)、PBSを30 μlずつ加え、更に1時間培養した。このとき、生存する細胞はMTTを還元してフォルマザンを析出するので、すべてのウエルから細胞上清を150 μlずつ取り除き、代わりに150 μlの溶解液(10%トリトンX-100および0.4%(v/v)HCl添加イソプロパノール)を加え、プレートミキサーで振とうしてフォルマザンを溶出した。フォルマザンをマイクロリ

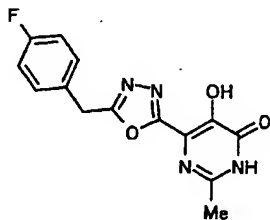
ーダーを用いてOD 560nmと690nm(参照波長)で測定し、結果を被対照と比較した。
ウイルスによる細胞障害を50%抑制する化合物濃度をEC₅₀とした。上記試験結果を
以下に示す。

[表1]

実施例 (化合物番号)	試験例 1 (IC ₅₀ , ng / ml)	試験例 2 (EC ₅₀ , ng / ml)
比較例 1	28	19000
1 (I-1)	17	185
2 (I-2)	57	38
4 (I-6)	24	8.8
5 (I-8)	4	4
7 (I-10)	11	5
7 (I-12)	16	1.5
14 (I-23)	4.5	12
14 (I-31)	4.1	8.2
16 (I-34)	5.1	6
16 (I-40)	5	7.6
17 (I-45)	5.8	5.6
19 (I-49)	7.2	27
20 (I-52)	13	30
24 (I-60)	6.6	18
26 (I-64)	2	8.7
27 (I-65)	4.5	7.6
30 (I-77)	4.1	10
30 (I-78)	1.8	7.1

上記比較例1の化合物は、以下に示すWO03/16275号に記載の化合物G-7b
である。

[化62]



本発明化合物は、インテグラーゼ阻害作用およびHIV細胞増殖阻害活性を示した

。特に、HIV細胞増殖阻害活性は比較例の化合物に比べて、顕著に強い作用を示した。

製剤例

「活性成分」なる用語は、本発明化合物、その互変異性体、それらのプロドラッグ、それらの製薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を意味する。

(製剤例1)

硬質ゼラチンカプセルは次の成分を用いて製造する：

	用量 (mg／カプセル)
活性成分	250
デンプン(乾燥)	200
ステアリン酸マグネシウム	10
合計	460mg

(製剤例2)

錠剤は下記の成分を用いて製造する：

	用量 (mg／錠剤)
活性成分	250
セルロース(微結晶)	400
二酸化ケイ素(ヒューム)	10
ステアリン酸	5
合計	665mg

成分を混合し、圧縮して各重量665mgの錠剤にする。

(製剤例3)

以下の成分を含有するエアロゾル溶液を製造する：

	重量
活性成分	0.25
エタノール	25.75

プロペラント22(クロロジフルオロメタン) 74. 00

合計 100. 00

活性成分とエタノールを混合し、この混合物をプロペラント22の一部に加え、-30℃に冷却し、充填装置に移す。ついで必要量をステンレススチール容器へ供給し、残りのプロペラントで希釈する。バブルユニットを容器に取り付ける。

(製剤例4)

活性成分60mgを含む錠剤は次のように製造する:

活性成分	60mg
デンプン	45mg
微結晶性セルロース	35mg
ポリビニルピロリドン(水中10%溶液)	4mg
ナトリウムカルボキシメチルデンプン	4. 5mg
ステアリン酸マグネシウム	0. 5mg
滑石	1mg
合計	150mg

活性成分、デンプン、およびセルロースはNo. 45メッシュU. S. のふるいにかけて、十分に混合する。ポリビニルピロリドンを含む水溶液を得られた粉末と混合し、ついで混合物をNo. 14メッシュU. S. ふるいに通す。このようにして得た顆粒を50℃で乾燥してNo. 18メッシュU. S. ふるいに通す。あらかじめNo. 60メッシュU. S. ふるいに通したナトリウムカルボキシメチルデンプン、ステアリン酸マグネシウム、および滑石をこの顆粒に加え、混合した後、打錠機で圧縮して各重量150mgの錠剤を得る。

(製剤例5)

活性成分80mgを含むカプセル剤は次のように製造する:

活性成分	80mg
デンプン	59mg
微結晶性セルロース	59mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg
合計	200mg

活性成分、デンプン、セルロース、およびステアリン酸マグネシウムを混合し、No. 45メッシュU. S. のふるいに通して硬質ゼラチンカプセルに200mgずつ充填する。

(製剤例6)

活性成分225mgを含む坐剤は次のように製造する:

活性成分	225mg
飽和脂肪酸グリセリド	2000mg
合計	2225mg

活性成分をNo. 60メッシュU. S. のふるいに通し、あらかじめ必要最小限に加熱して融解させた飽和脂肪酸グリセリドに懸濁する。ついでこの混合物を、みかけ2gの型に入れて冷却する。

(製剤例7)

活性成分50mgを含む懸濁剤は次のように製造する:

活性成分	50mg
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	50mg
シロップ	1. 25ml
安息香酸溶液	0. 10ml
香料	q. v.
色素	q. v.
精製水を加え合計	5ml

活性成分をNo. 45メッシュU. S. のふるいにかけて、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよびシロップと混合して滑らかなペーストにする。安息香酸溶液および香料を水の一部で希釈して加え、攪拌する。ついで水を十分量加えて必要な体積にする。

(製剤例8)

静脈用製剤は次のように製造する:

活性成分	100mg
飽和脂肪酸グリセリド	1000ml

上記成分の溶液は通常、1分間に1mlの速度で患者に静脈内投与される。

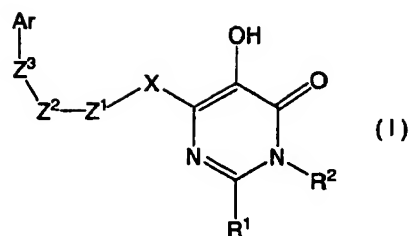
産業上の利用可能性

[0008] 本発明化合物は、医薬、特に抗HIV剤として有用である。

請求の範囲

[1] 式:

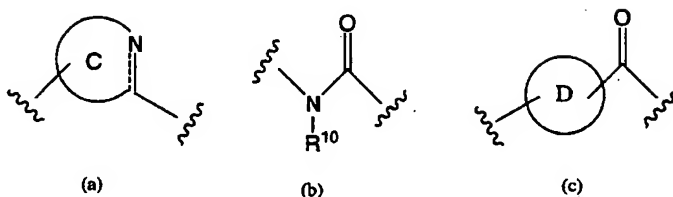
[化1]



(式中:

Xは、以下のいずれかの基を示し、

[化2]



(式中、C環は、ピリミジン環と結合する原子に隣接する原子のうち、少なくとも1つの原子が非置換の窒素原子である含窒素芳香族複素環; R¹⁰は水素または低級アルキル; D環はアリールまたはヘテロアリールを示す)

Z¹およびZ³はそれぞれ独立して、単結合、O、S、S(=O)またはSO₂;

Z²は、単結合、低級アルキレン、または低級アルケニレン;

Arは、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリール;

R¹は、低級アルキル、置換された低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよい複素環式基、または置換されていてもよい複素環低級アルキル;

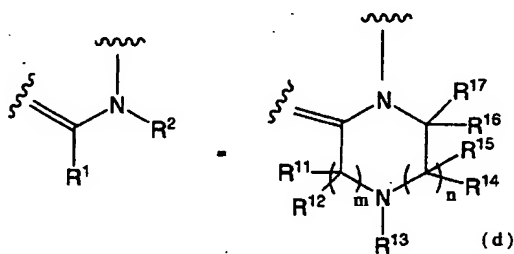
R²は、水素原子または置換されていてもよい低級アルキル;

または、R¹およびR²は、隣接する原子と一緒に、置換されていてもよい複素環を形成してもよい。

但し、

- 1) Xが(a)で示される基の場合、 R^1 は低級アルキルではなく、
- 2) Xが(b)で示される基の場合は、 R^1 および R^2 は、隣接する原子と一緒にあって、以下の(d)で示される複素環を形成するものとする。

[化3]



(式中、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、および R^{17} はそれぞれ独立して、水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいヒドロキシ、置換されていてもよいチオール、置換されていてもよいスルホニル、置換されていてもよいアミノスルホニル、または置換されていてもよいカルバモイル、または R^{11} と R^{12} 、 R^{14} と R^{15} 、および R^{16} と R^{17} は、それぞれ一緒になって“=O”を形成してもよい。

R^{13} は、水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換されていてもよい低級アルキルスルホニル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいアリールカルボニル、置換されていてもよいアラールキルまたは置換されていてもよいヘテロアリールカルボニル；

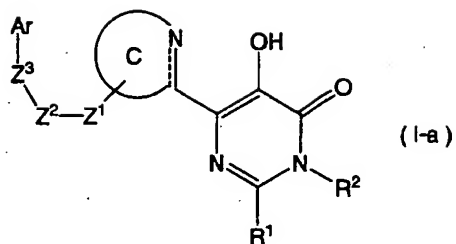
m は0、1、2または3； n は0、1、2または3；但し $1 \leq m+n \leq 3$))

で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

- [2] Z^1 が単結合またはO； Z^2 が単結合または低級アルキレン； Z^3 が単結合；かつArが置換されていてもよいフェニルである、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [3] $-Z^1-Z^2-Z^3-Ar$ が4-フルオロベンジルである、請求項2記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[4] 式:

[化4]

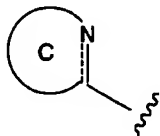


(式中、各記号は、請求項1の場合と同意義)

で示される請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

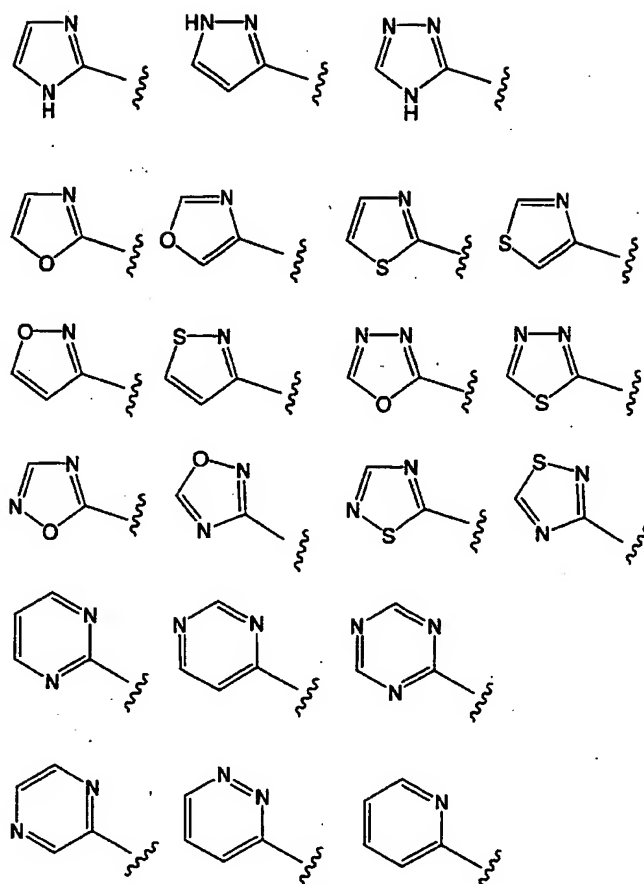
[5] 式:

[化5]



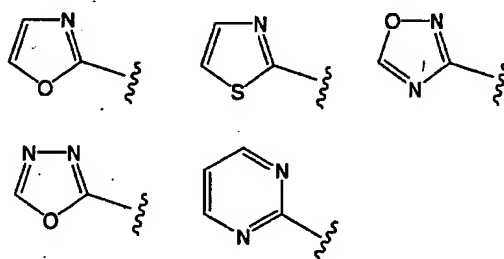
で示されるC環式基が以下に示すいずれかの基である、請求項4記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[化6]



- [6] C環式基が、以下に示すいずれかの基である、請求項5記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[化7]

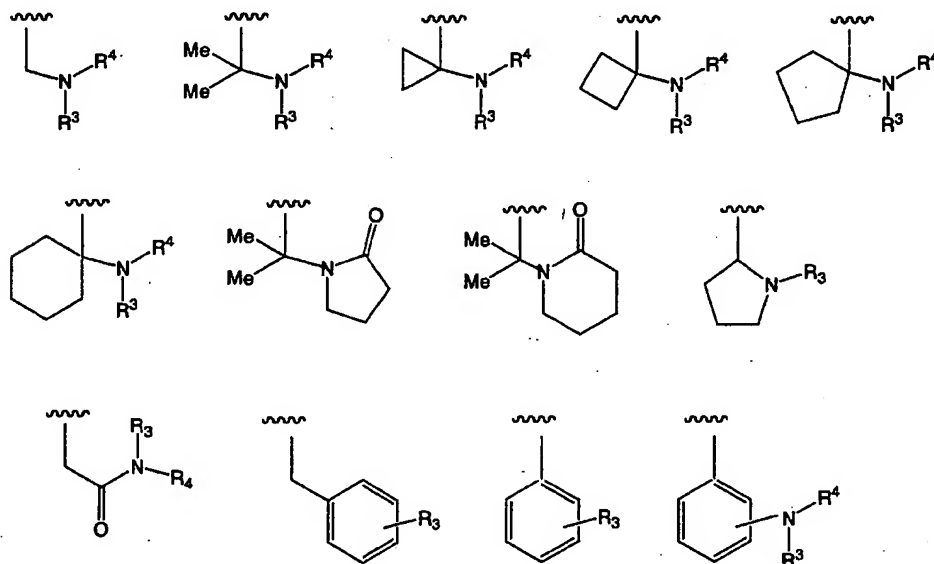


- [7] R^1 が置換された低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよい複素環低級アルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよい複素環式基であり、各置換基が $-NR^3R^4$ 、 $-C(=O)R^3$ 、 $-C(=O)NR^3R^4$ (式中、 R^3 および R^4 はそれぞれ独立して、水素原子

、ヒドロキシ、アルコキシ、置換されていてもよいアリーロキシ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい複素環式基、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、置換されていてもよい低級アルキルカルボニル、置換されていてもよいアリールカルボニル、置換されていてもよいヘテロアリールカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいカルバモイルカルボニル、低級アルコキシカルボニルカルボニル、カルボキシカルボニル、低級アルコキシカルボニル、置換されていてもよい複素環カルボニル、低級アルキルスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、または置換されていてもよい低級アルキルスルホニル)、オキソ、およびハロゲンからなる群から選択される基である請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

- [8] R^1 が以下に示すいずれかの基である、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[化8]



(式中、 R^3 および R^4 は前記と同意義)

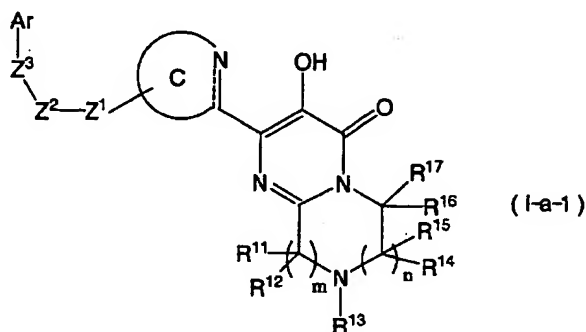
- [9] Z^1 が単結合またはO; Z^2 が単結合または低級アルキレン; Z^3 が単結合; Arが置換さ

れていてもよいフェニル;Xが(a)で示される基;C環式基が請求項5または6記載の基;かつR¹が請求項7または8記載の基である、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[10] Xが(a)で示される基;R¹およびR²は、隣接する原子と一緒に置換されていてもよい複素環を形成する、請求項4記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[11] 式:

[化9]

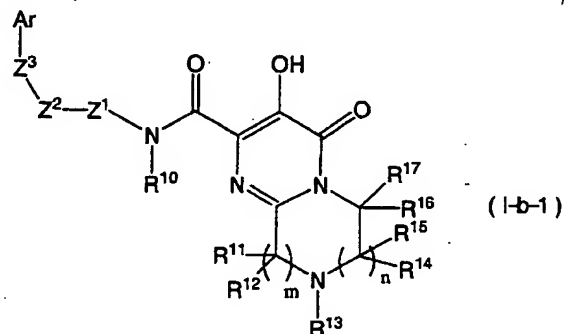


(式中、各記号は、請求項1の場合と同意義)

で示される請求項4記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[12] 式:

[化10]



(式中、各記号は、請求項1の場合と同意義)

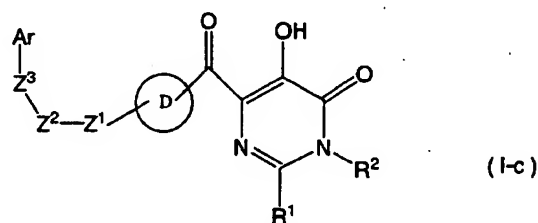
で示される請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒

和物。

- [13] Z^1 が単結合またはO; Z^2 が単結合または低級アルキレン; Z^3 が単結合;かつArが置換されていてもよいフェニルである、請求項11または12記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [14] mが1、nが0または1である、請求項11または12記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [15] R^{11} および R^{12} がそれぞれ独立して水素または低級アルキル; R^{14} および R^{15} が共に水素または一緒になって“=O”; R^{16} および R^{17} がそれぞれ独立して水素または低級アルキルである、請求項11または12記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [16] mが1、nが0または1; R^{11} および R^{12} がそれぞれ独立して水素または低級アルキル;; R^{14} および R^{15} が共に水素または一緒になって“=O”; R^{16} および R^{17} がそれぞれ独立して水素または低級アルキルである、請求項11または12記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[17] 式:

[化11]

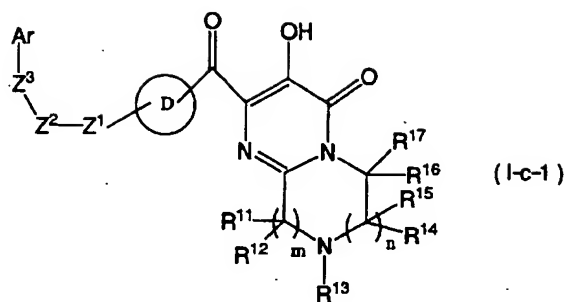


(式中、各記号は、請求項1の場合と同意義)

で示される請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[18] 式:

[化12]



(式中、各記号は、請求項1の場合と同意義)

で示される請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

- [19] D環がフランである、請求項17または18記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- [20] 請求項1～19のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する、医薬組成物。
- [21] 抗ウイルス剤である、請求項20記載の医薬組成物。
- [22] HIVインテグラーゼ阻害剤である請求項20記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/019048

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D413/04, 413/14, 417/04, 417/14, 405/12, 239/54, 487/04,
A61K31/506, 31/519, A61P31/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D413/04, 413/14, 417/04, 417/14, 405/12, 239/54, 487/04,
A61K31/506, 31/519, A61P31/18

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 03/016275 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 27 February, 2003 (27.02.03), Full text & EP 1422218 A1 & US 2004/0229909 A1	1-9, 20-22 10-19
A	WO 03/035077 A1 (ISTITUTO DI RICERCHE DI BIOLOGIA MOLECOLARE P. ANGELETTI SPA), 01 May, 2003 (01.05.03), Full text & EP 1441735 A1	1-22
A	WO 03/035076 A1 (ISTITUTO DI RICERCHE DI BIOLOGIA MOLECOLARE P. ANGELETTI SPA), 01 May, 2003 (01.05.03), Full text & EP 1441734 A1	1-22

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
19 January, 2005 (19.01.05)

Date of mailing of the international search report
01 February, 2005 (01.02.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)).

Int. Cl. C07D413/04, 413/14, 417/04, 417/14, 405/12, 239/54, 487/04, A61K31/506, 31/519, A61P31/18

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)).

Int. Cl. C07D413/04, 413/14, 417/04, 417/14, 405/12, 239/54, 487/04, A61K31/506, 31/519, A61P31/18

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	WO 03/016275 A1 (塩野義製薬株式会社) 2003.02.27、全文 & EP 1422218 A1 & US 2004/0229909 A1	1-9, 20-22 10-19
A	WO 03/035077 A1 (ISTITUTO DI RICERCHE DI BIOLOGIA MOLECOLARE P. ANGELETTI SPA) 2003.05.01、全文 & EP 1441735 A1	1-22

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19.01.2005

国際調査報告の発送日

01.2.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

伊藤 幸司

4C

9450

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 03/035076 A1 (ISTITUTO DI RICERCHE DI BIOLOGIA MOLECOLARE P. ANGELETTI SPA) 2003.05.01、全文 & EP 1441734 A1	1-22